



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7,00 €

Vol 30 • Nº3
Julho/Setembro 2005

Medfarma
edições



Acta Reumatológica Portuguesa

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

Editores Associados (Associated Editors)

José António Pereira da Silva	Henrique Barros
José Carlos Romeu	Teresa Carvalho
M ^a José Parreira	Joaquim Ferreira
Helena Canhão	Carlos Ramalheira

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Graciela Alarcon (E.U.A.)	Thore Kvien (Noruega)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Rashid Luqmani (Reino Unido)
Jaime C. Branco (Portugal)	Alfonse Masi (E.U.A.)
Gerd Burmester (Alemanha)	Eliseo Pascual (Espanha)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Michele Petri (E.U.A.)
Maurício Cutolo (Itália)	Mário Viana de Queiroz (Portugal)
J. Dequeker (Bélgica)	Michele Revel (França)
Maxime Dougados (França)	Piet van Riel (Holanda)
JCW Edwards (Reino Unido)	Francisco Airtton da Rocha (Brasil)
Marcos Bosi Ferraz (Brasil)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Dafna Gladman (Canada)	Joseph Smolen (Áustria)
Juan Gomez-Reino (Espanha)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Auli Toivanen (Finlândia)
Maria Odete Hilário (Brasil)	António Lopes Vaz (Portugal)
David Isenberg (Reino Unido)	Patricia Woo (Reino Unido)
Joachim Kalden (Alemanha)	Hasan Yazici (Turquia)
Yrjö Kontinen (Finlândia)	

Proibida a reprodução, mesmo parcial, de artigos e ilustrações, sem prévia autorização da Acta Reumatológica Portuguesa. Exceptua-se a citação ou transcrição de pequenos excertos desde que se faça menção da fonte.

Administração e Edição

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés

Redacção

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa

Registo

Isenta de inscrição no I.C.S. nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho.

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Tel: 214 121 142 – Fax: 214 121 146

Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.
Casais da Serra • 266-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

Esta edição contém um SUPLEMENTO que não pode ser distribuído separadamente.



DIRECÇÃO

Presidente	Dr. Domingos Araújo	Tesoureiro		Dr.ª Maria José Santos
Vice-Presidente	Dr. José Carlos Romeu	Vogal Região	Sul	Dr. Fernando Pimentel
Vice-Presidente	Dr.ª Helena Canhão		Centro	Dr.ª Anabela Barcelos
Sec. Geral	Dr.ª Manuela Costa		Norte	Dr.ª Iva Brito
Sec. Adjunto	Prof. Dr. João Eurico Fonseca		Ilhas	Dr. Luís Maurício

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Prof. Dr. Jaime Branco
Secretário	Dr. Jorge Silva
Vogal	Prof. Dr. Carlos Vaz

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr.ª Eugénia Simões
Relator	Dr.ª Carmo Afonso
Vogal	Dr.ª Paula Valente

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Augusto Faustino

CONSELHO CIENTÍFICO

ANATOMIA PATOLÓGICA	Prof.ª Odete Almeida	MEDICINA INTERNA	Dr. Álvaro Carvalho
BIOQUÍMICA	Prof. J. Martins Silva	MEDICINA TRABALHO	Prof. António Sousa Uva
CARDIOLOGIA	Prof. J. Martins Correia	NEFROLOGIA	Prof. José Barbas
DERMATOLOGIA	Prof. Guerra Rodrigo	NEUROCIRURGIA	Prof. António Trindade
ENDOCRINOLOGIA	Prof. A. Galvão Teles	NEUROLOGIA	Prof.ª Teresa Paiva
FISIOPATOLOGIA	Prof. António Bentes	OFTALMOLOGIA	Prof. Castanheira Diniz
GASTROENTEROLOGIA	Prof. Guilherme Peixe	ORTOPEDIA	Prof. J. Salis Amaral
GINECOL/OBSTETRÍCIA	Prof. Martinez Oliveira	PATOLOGIA CLÍNICA	Prof. J. Germano Sousa
HEMATOLOGIA	Prof. António Parreira	PEDIATRIA	Drª Maria José Vieira
IMUNOLOGIA	Prof. António Coutinho	PNEUMOLOGIA	Prof. Carlos Robalo Cordeiro
INFECCIOLOGIA	Prof.ª Emília Valadas	PSIQUIATRIA	Prof. Manuel Quartilho
MEDICINA FAMILIAR	Prof. Luís Rebelo	RADIOLOGIA	Dr. Tiago Saldanha
REABILITAÇÃO	Prof. J. Páscoa Pinheiro	REUMATOLOGIA	Prof. M. Viana de Queiroz

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

O Futuro já começou 197

The Future has already started

Anabela Barcelos, Armando Malcata

Lúpus – compreender melhor os doentes e a doença 199

Lupus – understanding the disease and the patients

Maria José Santos

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

Como eu trataria a Artrite Psoriática 203

How I would treat Psoriatic Arthritis

V Chandran, DD Gladman

Actualmente estão disponíveis vários agentes para o tratamento da artrite psoriática que demonstraram, em ensaios clínicos, o seu benefício. Neste artigo procede-se a uma revisão dos fármacos disponíveis e apresenta-se a estratégia utilizada pelos autores no tratamento desta doença na prática clínica.

Lúpus em minorias étnicas. A coorte LUMINA: dados seleccionados 215

Lupus in minorities. The LUMINA cohort: selected findings

Sumapa Chaiamnuy, Graciela S. Alarcón

A coorte LUMINA (*Lupus in Minority populations: NAture vs Nurture*) foi iniciada de forma a compreender a influência dos factores genéticos, socioeconómicos e comportamentais sobre as manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistémico em diferentes grupos étnicos. Nesta revisão apresentam-se dados seleccionados sobre as características da coorte, actividade da doença, lesão de órgão e eventos vasculares.

Epidemiologia da osteoporose, mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso 225

Epidemiology of osteoporosis, mechanisms of bone remodelling and bone protective factors

Helena Canhão, João Eurico Fonseca, Mário Viana de Queiroz

Neste artigo, os autores analisam os dados epidemiológicos portugueses sobre osteoporose, revêm os conhecimentos actuais sobre a fisiologia da formação e da reabsorção ósseas, discutem alguns aspectos da fisiopatologia da osteoporose e a sua relação com factores de risco e factores protectores do osso.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

Anticorpos antifosfolípidos numa população portuguesa de doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico 243

Antiphospholipids antibodies in a Portuguese population of Systemic Lupus Erythematosus patients

Maria José Santos, Ana Cordeiro, Ana Lemos, J. Canas da Silva

Nesta população de doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico os anticorpos anticardiolipina da classe IgG foram os mais frequentemente detectados. A maioria dos doentes com anticorpos antifosfolípidos apresentou diversas manifestações clínicas relacionadas com esses autoanticorpos e a taxa de sucesso da gravidez foi inferior aos dados da literatura.

SUMÁRIO / CONTENTS

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Análise de doentes com Espondilite Anquilosante submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia** 253
Analysis of ankylosing spondylitis patients treated with biologic therapies registered in the Portuguese Society for Rheumatology database

Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

A terapêutica anti-TNF- α foi muito eficaz nos doentes portugueses com espondilite anquilosante. Relativamente aos cerca de 20% de doentes com doença activa no momento da avaliação, a estratégia a seguir não está totalmente estabelecida. Tendo em conta a experiência limitada no uso deste tipo de fármacos na EA, reforça-se a importância de manter registos centralizados e de cumprir os consensos da SPR sobre o uso de terapêutica biológica na EA, de forma a otimizar a eficácia e a segurança.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- Vasculite leucocitoclástica como manifestação inaugural de infecção pelo vírus de imunodeficiência humana** 263

Leucocytoclastic vasculitis as the first clinical manifestation of HIV infection

Patrícia Pinto, Daniela Malheiro, Isabel Camões, Teresa Antunes, A. Falcão de Freitas

Os autores apresentam um doente de 19 anos de idade, que inicia um quadro de púrpura palpável dos membros inferiores, dor abdominal, poliartralgias e artrite das pequenas articulações das mãos e de ambas as tibiotársicas. Os exames complementares revelaram lesões compatíveis com vasculite do tubo digestivo, vasculite leucocitoclástica da pele e serologia para VIH 1 positiva.

- Síndrome de Lemierre – Uma entidade a redescobrir no diagnóstico diferencial das doenças reumáticas** 269

Lemierre Syndrome – a disease that should not be forgotten in the differential diagnosis of rheumatic diseases.

Elsa Sousa, Aurora Marques, Manuela Costa, Carlos Miranda Rosa, Cristina Catita, José Carlos Romeu, José Alberto Pereira da Silva, Mário Viana Queiroz

Os autores descrevem o caso de uma jovem internada por suspeita de artrite séptica da tibiotársica, cujo estudo etiológico revelou tratar-se de um caso de Síndrome de Lemierre (SL) provocado por um *Fusobacterium necrophorum*. Discute-se a possível associação entre a SL e a Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos.

AGENDA 278

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

- Os tofos gotos também infectam** 279
Gout tophus can also be infected

Ricardo Figueira, Filipa Ramos, Elsa Sousa, Manuela Costa, J.A. Pereira da Silva, Mário Viana de Queiroz

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 281

O FUTURO JÁ COMEÇOU

Anabela Barcelos*, Armando Malcata**

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática inflamatória crónica, de etiologia desconhecida, com envolvimento predominante do esqueleto axial, particularmente nas fases mais precoces da doença, mas também, com envolvimento periférico, entesopático e manifestações extra-articulares diversas. O impacto individual, familiar e sócio-económico da doença é muito relevante.

Até recentemente, o tratamento farmacológico desta patologia resumia-se aos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) quando o compromisso era preferencialmente axial, reservando-se as drogas imunomoduladoras, como a sulfassalazina ou o metotrexato para quando surgisse envolvimento periférico, sendo a resposta terapêutica, muitas vezes, insatisfatória.

Nos últimos dez anos, com o aparecimento de novos fármacos, foram realizados e publicados estudos demonstrando evidência de eficácia dos antagonistas do TNF α na EA, (controlando a actividade da doença, melhorando a mobilidade, a capacidade funcional e a qualidade de vida dos doentes), admitindo-se, ainda, uma potencial acção modificadora da doença.

Coloca-se, assim, uma nova opção terapêutica, muito promissora, possibilitando a obtenção de resposta em doentes refractários à terapêutica convencional.

A demonstração de eficácia deste fármaco levará, necessariamente, à expansão da sua utilização, desde logo, usando-os nos casos refractários e, eventualmente, no futuro, em fases mais precoces, com o objectivo de modificar a história natural da doença e suas consequências mais ominosas para o indivíduo e para a sociedade.

A utilização de fármacos por um lado tão promissores, mas por outro, com custos tão elevados e passíveis de determinar o surgimento duma panóplia de efeitos adversos, porventura graves, determina a exigência de rigor na sua utilização.

Assim, torna-se necessário estabelecer, à luz da evidência actual, critérios para a sua correcta utilização, perspectivando-a não só em termos de eficácia, mas também de segurança, avaliando a relação risco-benefício e o binómio custo-efectividade.

Tal pressupõe não só o estabelecimento de *guidelines*, como as ora apresentadas, mas também a compreensão da necessidade e efectiva implementação de registos rigorosos, que permitam avaliar e documentar os resultados obtidos nos parâmetros que suportem as decisões de início e continuação ou não, de terapêutica biológica, bem como o registo e actuação perante efeitos adversos ou intercorrências.

Existem já, validados, instrumentos de avaliação de actividade, capacidade funcional, mobilidade, resposta à terapêutica e qualidade de vida que ajudam e sustentam o processo de decisão.

O registo centralizado dum *core-set* dessas medidas e de eventos permitirá, ainda, o potenciar da experiência adquirida e a sua partilha, aumentando a segurança de quem manuseia os fármacos conhecendo então, melhor, o terreno que trabalha.

Julgamos de grande valor a existência de um registo central de um *core-set* mínimo de avaliação para cada doente com EA, que poderá, também, abrir a porta para estudos multicéntricos, cooperativos, com dimensão crítica que os torne susceptíveis de serem apresentados em eventos internacionais, podendo contribuir para o avanço da Reumatologia.

Exemplo de mais valia é o trabalho publicado nesta acta, reflectindo a experiência actual no nosso país¹. A sua actualização permanente representará um esforço acrescido dos Serviços, traduzindo o seu compromisso de trabalhar, em conjunto, no sentido de fazer mais e melhor pelo doente espondilítico.

Muito há ainda por realizar, mas já algo se avançou, ao demonstrar que é possível trabalhar em conjunto.

Como é do conhecimento geral, por despacho do Ministro da Saúde, publicado em 26/3/04, foi instituído o Plano Nacional contra as Doenças

*Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro.

**Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Reumáticas², estando em pleno desenvolvimento de acordo com os seus objectivos gerais: a) controlar a morbilidade e a mortalidade das doenças reumáticas; b) melhorar a qualidade de vida do doente reumático; c) controlar os custos associados às doenças reumáticas. Entre as suas estratégias de intervenção contam-se: produção e divulgação de orientações técnicas sobre doenças reumáticas e monitorização de ganhos de saúde.

Julgamos que as *guidelines*³ recentemente publicadas e o trabalho do grupo de estudos de EA da Sociedade Portuguesa de Reumatologia se podem inscrever no espírito e letra do Plano referido, o qual, em última análise, visa uma intervenção efectiva no panorama nacional, no que às doenças e aos doentes reumáticos diz respeito.

Referências:

1. Análise de doentes com espondilite anquilosante submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Grupo de Estudos de Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Acta Reum Port 2005; 30: 253-60
2. Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. Despacho Ministerial de 26-3-2004.
3. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF- α na terapêutica da Espondilite Anquilosante. Acta Reum Port 2005; 30: 155-9.

Endereço para correspondência:

Anabela Barcelos
Hospital Infante D. Pedro, Aveiro.
E-mail: anabelabf@iol.pt

Reunião de Outono da SPR

Óbidos

7-9 de Outubro de 2005

69th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology

San Diego, EUA

13-17 de Novembro de 2005

Pre-Conference Courses:

12-13 de Novembro de 2005

LÚPUS – COMPREENDER MELHOR OS DOENTES E A DOENÇA

Maria José Santos*

Nas últimas décadas têm sido enormes os progressos no conhecimento do Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). O número anual de casos diagnosticados tem aumentado continuamente, o diagnóstico é mais precoce e os avanços no tratamento tiveram um impacto dramático na esperança de vida dos doentes¹.

A importância dos estudos de coorte

Todavia os doentes com lúpus não são todos «iguais», sabemos que existem subgrupos com pior prognóstico. Os estudos observacionais de coorte, utilizando metodologia rigorosa e efectuando avaliações periódicas, permitiram caracterizar com detalhe manifestações clínicas, estabelecer correlações clínico-laboratoriais, compreender o impacto da comorbilidade (aterosclerose precoce, osteoporose, neoplasias) e identificar factores prognósticos (genéticos, socio-económicos, demográficos, comportamentais)². Um excelente exemplo é o grupo LUMINA, resultado da colaboração entre três Universidades, duas dos EUA e uma de Porto Rico.

Factores genéticos e não genéticos

A avaliação longitudinal desta coorte multiétnica de doentes com LES gerou informação de grande qualidade sobre o papel dos factores genéticos e não genéticos na evolução e no prognóstico do lúpus³. Estamos ainda longe de compreender as complexas interações entre os factores genéticos e não genéticos, mas ambos parecem ser relevantes para o aparecimento e modulação do LES. A predisposição genética é evidente nos casos de famílias *multiple* e de gémeos monozigóticos. Estão identificados marcadores genéticos de susceptibilidade e gravidade da doença, mas simultaneamente existem

dados que consubstanciam o papel dos factores ambientais no desencadear e na evolução do lúpus. Estudos como o LUMINA são uma excelente ajuda para o esclarecimento das peças deste *puzzle*.

Neste número da Acta Reumatológica, S Chaia-mnuay e G Alarcón trazem-nos dados seleccionados dessa coorte elucidativos das diferenças existentes entre doentes *hispânicos* do Texas, *hispânicos* de Porto Rico, afro-americanos e caucásicos, quer a nível da expressão clínica, quer do prognóstico da doença⁴. A etnia sobressai em todas as análises como variável predictiva da actividade, de manifestações trombóticas e de dano. Os doentes de origem afro-americana e *hispânicos* do Texas pontuam pior em todas estas avaliações, mas são também os que têm uma situação socio-económica mais desfavorável.

Realidade nacional

Apesar do elevado número de emigrantes residentes em Portugal, não dispomos de dados referentes a minorias étnicas. Cerca de 12% dos doentes com LES que frequentam a consulta de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta são de etnia africana, originários principalmente dos países africanos de expressão oficial portuguesa, o que indicia uma prevalência aumentada de LES entre os negros, comparativamente à população caucásica. Este aumento de prevalência do LES foi constatado entre os emigrantes de origem africana e afro-caribeanos residentes no Reino Unido e EUA, comparativamente ao que sucede em África, onde o lúpus é considerado uma doença relativamente rara^{5,6}.

Tal como sucede noutros países, também em Portugal os indivíduos de origem africana são uma população social e economicamente mais desfavorecida. Existe uma correlação inversa entre o nível sócio-económico dos doentes e a gravidade do lúpus, medida pela actividade inflamatória, dano ou mortalidade^{7,8}. Extrapolando estes dados para o nosso país, então teremos aqui uma população

*Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia
Editor-Associado da Acta Reumatológica Portuguesa
Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

onde é de esperar mais casos de LES e de maior gravidade, logo justificando uma maior atenção por parte da comunidade médica.

Para que num futuro próximo possamos dispor de dados nacionais, multicêntricos, prospectivos, é necessário reunir esforços, boas vontades, conhecimentos e principalmente trabalhar em conjunto.

Referências

1. Uramoto K M, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the Incidence and Mortality of Systemic Lupus Erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1): 46-50.
2. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of Observational Cohort Studies in Systemic Lupus Erythematosus: The University of Toronto lupus Clinic Experience. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(2): 211-221.
3. Uribe AG, McGwin G Jr, Reveille JD, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmun Rev*. 2004 Jun; 3(4): 321-9.
4. Chaiamnuay S, Alarcón GS. Lupus in minorities. The LUMINA cohort: selected findings. *Acta Reum Port*. 2005;30:215-23.
5. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*. 1995 Jun; 4(3):176-8.
6. Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from West Africa compared with Afro-Caribbean people in UK. *Lancet* 2001;357(5):1414-1415.
7. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA et al. The independence and stability of socioeconomic predictors of morbidity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995 Feb;38(2):267-73.
8. Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, Reisine ST, Rothfield NE. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995;22(9): 1663-8.

Endereço para correspondência:

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2800 Almada
E-mail: MJPS@netvisao.pt

XII Congresso Português de Reumatologia

Ponta Delgada

27-29 de Abril de 2006

Limite de Envio de Resumos

31 de Janeiro de 2006

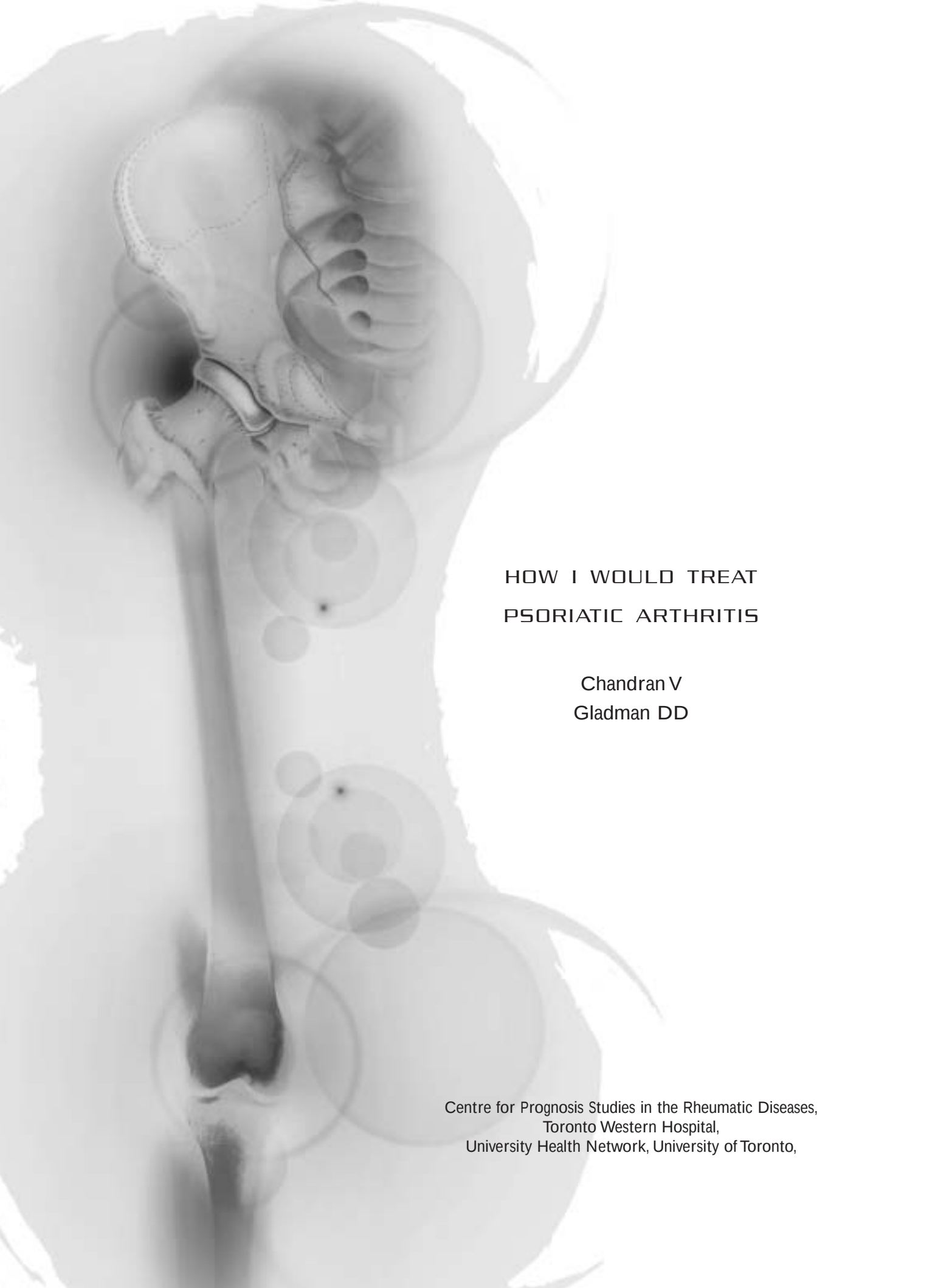
IOF World Congress of Osteoporosis

Canadá, Toronto

2-6 de Junho de 2006

Limite de Envio de Resumos

6 de Dezembro de 2005



HOW I WOULD TREAT PSORIATIC ARTHRITIS

Chandran V
Gladman DD

Centre for Prognosis Studies in the Rheumatic Diseases,
Toronto Western Hospital,
University Health Network, University of Toronto,

ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis that may be as common as rheumatoid arthritis. Psoriatic arthritis has a potential to cause destructive arthritis and has a significant impact on functional ability and the quality of life of an individual. Many agents are now available to treat this disease, and have been shown to be of benefit in clinical trials. This review provides an outline of the agents available and a strategy used by the authors in managing this disease in the clinic.

Keywords: Psoriatic arthritis; Psoriasis; Treatment.

RESUMO

A artrite psoriática (AP) é uma artrite inflamatória que pode apresentar uma frequência semelhante à artrite reumatoide. A AP pode causar uma artrite destrutiva e determinar um impacto significativo na capacidade funcional e na qualidade de vida do indivíduo. Atualmente estão disponíveis vários agentes para o tratamento desta patologia e que demonstraram, em ensaios clínicos, o seu benefício. Neste artigo procede-se a uma revisão dos fármacos disponíveis e apresenta-se a estratégia utilizada pelos autores no tratamento desta doença na prática clínica.

Palavras-chave: Artrite psoriática; Psoríase; Terapêutica

HOW I WOULD TREAT PSORIATIC ARTHRITIS

Chandran V, M.B., B.S., M.D., D.M.*

Gladman DD, M.D., FRCP(C)**

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a unique inflammatory arthritis associated with psoriasis. Its prevalence in patients with psoriasis had been reported to be between 6 to 42%^{1,2}. Recent studies have reported a prevalence of about 30%³. Since the prevalence of psoriasis in the general population is about 3%, PsA may have a prevalence of about 1%. There are no currently accepted diagnostic criteria for the diagnosis of PsA⁴. Diagnosis is usually made using the clinical features and patterns described by Moll and Wright^{5,6}.

The Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) Study, an international study to validate classification criteria and devise a new set of criteria was recently completed⁷. It demonstrated that most of the previously reported criteria had greater than 90% sensitivity and specificity and thus had face and content validity against physician diagnosis of the condition. However, CASPAR has also developed a new set of classification criteria, which will likely facilitate research in this condition.

PsA has been classified as a spondylarthritis (SpA). It has peripheral erosive arthritis, sacroiliitis and spondylitis, in addition to other characteristic features such as distal interphalangeal joint involvement, periosteitis and new bone formation, and flail and ankylosed joints in addition to skin disease that makes the disease unique, and management a challenge^{8,9}. PsA is more severe than what was thought previously. At presentation, most patients have polyarthritis, and about 20% have evidence of

joint damage¹⁰. PsA progresses over time in many patients leading to further joint damage, deformities and functional limitation¹¹. More than half of patients followed up for more than 10 years had more than 5 deformed joints¹². Patients presenting with oligoarthritis progress over time to have polyarthritis¹³. Radiological damage also progresses with time, both in the peripheral joints and the spine¹⁴. Almost a fifth (11-19%) of patients seen in a clinic setting are in ACR functional class III or IV⁵. The health related quality of life as measured by questionnaires such as Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36) demonstrates significantly higher levels of disabilities and pain than healthy controls, and to a level similar to that of patients with rheumatoid arthritis (RA)^{16,17,18,19}. Patients with previous active and severe disease are also at an increased risk of death compared to the general population^{20,21}. Thus, PsA has a potential to cause destructive arthritis and has a significant impact on functional ability and the quality of life of an individual.

Assessment of Psoriatic arthritis

The assessment of PsA should include assessment of peripheral arthritis, spondylitis, dactylitis, tendonitis and enthesitis as well as psoriasis in addition to measures of physical function and disability. A comprehensive PsA assessment tool has not yet been developed. A review of currently available measures has been published recently²². Researchers have tended to use 'modified' tools used for the assessment of RA and SpA. The ACR 68/66 joint count is used to assess peripheral arthritis^{23,24}. Assessment of the spine would require assessing sacroiliac joint tenderness and measuring back movements²². Both the presence and degree of inflammation of a digit with dactylitis should be assessed as was done in a recent trial²⁵. The Maas-tricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MA-

*Clinical Research Fellow. Supported by grants from The Arthritis Society (Metro A. Ogryzlo International Fellowship) and the Arthritis Centre of Excellence, Toronto, Canada.

**Professor of Medicine, University of Toronto, Senior Scientist, Toronto Western Research Institute, Director, Psoriatic Arthritis Program, University Health Network. Corresponding author.

Centre for Prognosis Studies in the Rheumatic Diseases, Toronto Western Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. M5T 2S8.

SES) may be used to assess enthesitis²⁶. Whether these instruments are valid for psoriatic arthritis remains to be determined. The Psoriasis Area Severity Index (PASI) is one of the instruments used to measure activity of psoriasis²⁷. Inflammatory markers such as the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein (CRP), are elevated in only about one half of patients with PsA, and may not always correlate with disease activity. However, these should be assessed, since a high ESR at presentation has been associated with early mortality²¹. The HAQ²⁸ and SF-36²⁹ questionnaire are used to assess physical function and health status and have been validated in psoriatic arthritis¹⁶.

There is a lack of standardized validated instruments to assess clinical response. In recent clinical trials in psoriatic arthritis the ACR 20% response borrowed from RA has been used as the primary outcome with ACR50 and ACR70 as well as the PsA Response Criteria (PsARC) as secondary outcomes. In other studies PsARC has been used as the primary outcome^{30,31}. There are no criteria to assess response of spondylitis in psoriatic arthritis. There is also no global response criterion that includes all the varied disease manifestations mentioned previously.

Management of PsA

Patients should ideally be under care of a multidisciplinary team comprising rheumatologists, dermatologists, physiotherapists and occupational therapists. However, if the primary problem is skin disease and the arthritis is mild and non-erosive, he/she may be managed by a dermatologist after a comprehensive rheumatologic evaluation including radiographic evaluation. Periodic assessment by a rheumatologist in such cases would be ideal. On the other hand, if the primary problem is joint disease, the rheumatologist should primarily manage the patient, with the dermatologist confirming the diagnosis of psoriasis and providing input if skin disease remains an issue.

Symptom Modifying Therapy

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

NSAIDs are useful in the treatment of PsA and give symptomatic relief. However, NSAIDs do not prevent disease progression³², and may worsen skin le-

sions³³. Their place in the management of PsA would be for sole treatment for mild non-erosive disease and for symptomatic management of pain, inflammatory swelling and morning stiffness. With the recent reports of increased risk of heart attacks and stroke with long term use of COX-2 inhibitors^{34,35,36,37}, non-selective NSAIDs like naproxen, ibuprofen, diclofenac, indomethacin or aspirin (with or without misoprostol/H₂-blockers/proton pump inhibitors) would be preferred. If symptoms persist after adequate trial with two different NSAIDs, Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD) use should be considered.

Steroids

Intra-articular steroid injections (triamcinolone, methylprednisolone) are often used for rapid relief of symptoms in cases of mono- or oligoarthritis. Systemic steroids are used occasionally for symptom relief when there is polyarthritis or when there is inadequate response to NSAIDs. However, it needs to be used with extreme caution with slow taper, since psoriasis worsens in many instances and could occasionally evolve into pustular psoriasis³⁸. We try to avoid use of systemic corticosteroids in our patients with psoriatic arthritis.

Disease Modifying Therapy

Traditional DMARDs (t-DMARDs)

In patients with persistently active or erosive disease, t-DMARDs are the first line of treatment and should be used early in the course of disease. Most drugs belonging to this class work for both the joints and skin. However, there have been few randomized control trials with these drugs in PsA³⁹.

Methotrexate (MTX)

Although there are only a few studies on its efficacy, MTX is the most widely used DMARD in PsA. It has a good risk-benefit ratio, based primarily on its use in rheumatoid arthritis, and has a relatively rapid onset of action. There are only 2 randomized controlled trials (RCT) of its use in PsA^{40,41}. The first study included 21 patients and used intravenous methotrexate (1-3mg every 10 days). Although the drug reduced joint counts and the ESR compared to placebo, there were 3 deaths⁴⁰. The other trial in 35 patients, using oral MTX (7.5-15mg/week) for 12 weeks, demonstrated improvement only in physician global improvement. The

side effects were mild and all patients completed the trial. However the study was underpowered to demonstrate effect⁴¹. Retrospective uncontrolled studies have demonstrated good results with use of MTX in PsA^{42,43}. However, a nested case-control study showed that it did not prevent radiologic progression over 2 years in patients with PsA treated after average disease duration of 9 years⁴⁴. Over the last decade, MTX has been used increasingly at higher average dosages, parenterally if doses higher than 15 or 17.5mg/week are required, and earlier in the disease course. The concern of liver toxicity has also diminished. It has thus become the cornerstone of therapy in clinical practice⁴⁵.

Sulfasalazine (SSZ)

SSZ has documented efficacy in the treatment of RA and peripheral arthritis of spondylarthritis in general. However, its efficacy in PsA is modest. There are 5 published RCTs of SSZ in PsA^{30,46,47,48,49}. In the first three trials^{46,47,48}, the number of patients treated was small and an improvement in patient global assessment was reported. In the larger trials^{30,49} there was an improvement in patient global assessment, and a marginal improvement in PsARC. A nested case control study showed no difference between treated patients and controls either in effectiveness or in progression of joints damage⁵⁰.

Antimalarials

Chloroquine has been used in the treatment of PsA without exacerbation of psoriasis as feared by dermatologists. However, although the majority of patients demonstrated a >30% reduction in the actively inflamed joint count, the results were not different from the control group⁵¹.

Ciclosporin A (CsA)

CsA is effective in controlling psoriasis⁵². There are no RCTs comparing CsA with placebo in PsA. However, there are trials comparing it with other DMARDs. In a three arm RCT comparing CsA 3-5mg/kg/day added to standard therapy (NSAIDs and low dose prednisone) with SSZ 2g/day added to standard therapy and standard therapy alone, there was improvement in pain only in CsA treated patients. There was no demonstrable difference in the outcome measures chosen⁵³. In a 2-arm RCT comparing CsA to MTX, both arms showed improvement at 6 and 12 months. However, more patients were withdrawn from CsA arm due to toxicity⁵⁴.

In the most recently published RCT, CsA was compared to placebo as an add-on treatment, in patients with PsA demonstrating an incomplete response to MTX monotherapy. There was significant improvement at 12 months in the swollen joint count, C reactive protein, PASI and synovitis detected by high-resolution ultrasound. There was no improvement in the Health Assessment Questionnaire or pain scores⁵⁵. Thus, CsA may have a role in patients with partial response to MTX as an add-on treatment. However, it is toxic and is not well tolerated.

Azathioprine (AZA)

One RCT reported in an abstract form reported improvement in patients treated with AZA compared with patients on placebo⁵⁶. A nested case control study failed to show effectiveness or ability to prevent disease progression⁵⁷.

Leflunomide

Leflunomide was recently shown to be an effective treatment of PsA in a multicentre double blind controlled trial comparing it to placebo⁵⁸. Leflunomide-treated patient had a better PsARC, ACR20 response and improvement in PASI scores. The measures of quality of life also showed improvement in the leflunomide arm. It is an important addition to the therapeutic armamentarium that we have in treating psoriasis and PsA.

Other DMARDs

Although not shown to protect from progression of joint damage, Gold^{59,60} (both oral and parenteral) has been used, with intramuscular gold being more effective. With significant concern about toxicity, slow mode of action, problems with availability, and availability of more effective drugs, it is seldom used nowadays. Penicillamine use is limited due to its toxicity. There are some reports that mycophenolate mofetil may be efficacious, but there have been no RCTs to prove its role^{61,62}. Etretinate (retinoic acid derivative) has been shown to be effective in an RCT⁶³, and two small, uncontrolled trials^{64,65}.

Biologic Agents

Anti-Tumour Necrosis Factor (TNF) Agents

Infliximab

Infliximab is a chimeric monoclonal antibody that

binds to human TNF. It is administered as an intravenous infusion at 0, 2 and 6 weeks followed by once every 8 weeks. An observational study on patients with refractory PsA, infliximab led to a marked improvement in psoriasis but only modest response in joint disease. Toxicity and rate of treatment termination was high⁶⁶. However, randomized controlled trials have demonstrated efficacy of infliximab in psoriatic arthritis. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT)⁶⁷ has shown that 65%, 46% and 29% of Infliximab treated patients achieved an ACR20, ACR50 and ACR70 response at week 16 compared to 10%, 0% and 0% of placebo-treated patients, respectively. Among patients who had PASI scores of ≥ 2.5 at baseline, 68% of Infliximab-treated patients achieved improvement of $\geq 75\%$ in the PASI score at week 16 compared to none of the placebo-treated patients. Sustained improvement was seen through week 50. Dactylitis and enthesitis also improved. Adverse events were similar between the treatment groups. The improvement persisted through 1 and 2 years of follow-up^{67,68}. The larger IMPACT 2 trial⁶⁹ showed similar results as the IMPACT trial with significant improvement in active PsA, psoriasis, dactylitis and enthesitis. Both IMPACT and IMPACT2 demonstrated a favourable effect of infliximab on progression of joint damage^{70,71}.

Etanercept

Etanercept is a dimeric fusion protein consisting of the extra cellular portion of the human p75TNF receptor linked to the Fc portion of human IgG1. It binds and inactivates TNF. It is administered as a subcutaneous injection twice weekly, the usual dose being 25mg per dose. Results from the first phase II RCT³¹ in PsA showed that at 12 weeks 87% of etanercept treated patients responded compared to 23% of placebo treated patients. All components of PsARC showed improvement. 73% of patients in the etanercept arm achieved an ACR20 response compared to 13% of patients in the placebo arm. 26% of patients in the etanercept arm achieved a PASI75 response, compared to none of those treated with placebo. Injection site reactions were more common among the etanercept treated patients. The results were further confirmed in a phase III multicentre trial⁷², which also demonstrated significant sustained improvement in quality of life. There was also less radiographic progression. As in the previous trial, the only significant

difference in the safety profile between etanercept and placebo was more injection site reactions in the etanercept arm. While the RCTs suggest that etanercept exerts its effect early, a recent observational study cautions that in some patients response may be delayed and noted only after 6 months of therapy⁷³. Etanercept has also shown a potential to prevent progression of joint damage.

Adalimumab

Adalimumab is a humanized anti-TNF α antibody and is administered subcutaneously at 2-weekly intervals. Results from the ADEPT trial, a phase III placebo controlled double-blind study, were published recently in abstract form⁷⁴. ACR 20/50/70 responses were seen in 57/39/23% of Adalimumab treated patients compared to 14/4/1% in the placebo treated patients at week 24. In those with $>3\%$ body surface area involvement with psoriasis, PASI50/75/90 response was achieved in 75/59/42% patients, respectively, compared with 12/1/0% in the placebo treated patients. Adalimumab has also been reported to lead to clinically meaningful and statistically significant improvement in quality of life⁷⁵. It has also been shown to be effective in inhibiting radiographic disease progression over 1 year⁷⁶. There was no difference in the adverse event profile between both treatment arms.

T-cell directed agents

Interactions such as those between lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) and its ligand intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), and LFA-3 and CD2 are required for full T-cell activation. Molecules inhibiting these interactions have been developed recently and clinical trials with these agents in the treatment of PsA are in progress, since T-cell activation is important in pathogenesis of PsA.

Alefacept is a fully human fusion protein consisting of the first extra cellular domain of LFA-3 fused to the hinge segment and constant regions of IgG1. It inhibits antigen driven activation of T cells and also causes selective apoptosis of memory T-cells. Results from a double blind, placebo controlled RCT of alefacept in combination with MTX are now available⁷⁷. All patients had active PsA despite treatment with MTX. At 24 weeks ACR20 response was achieved in 54% of alefacept treated patients compared to 23% of patients on placebo. In patients with psoriasis involving $>3\%$ body surface area, 53% of alefacept treated patients

achieved PASI50 compared to 17% of those receiving placebo. These results were obtained at 24 weeks, although the active drug was given for only the first 12 weeks of the study. Adverse events were mild to moderate and <2% of alefacept treated patients discontinued treatment due to treatment-related adverse events⁷⁸.

Efalizumab is a humanized monoclonal IgG1 antibody against CD11a one of the subunits of LFA-1. It is effective in the treatment of psoriasis^{79,80}. Results of a phase II trial with this agent for PsA have been disappointing with only 28% of the patients achieving ACR20 response compared to 19% of the placebo treated patients⁸¹.

Management of PsA today

With the availability of a large number of agents, with good efficacy and low toxicity, we have a number of options for treating patients with PsA. However, due to concerns about costs and long-term toxicity, the newer agents are being used cautiously. The British Society for Rheumatology recently published guidelines for treatment of PsA with anti-TNF α agents⁸².

Our approach to treatment of patients with PsA is based on a step-up strategy. Patients with mild psoriasis and arthritis are treated with topical agents and NSAIDs with or without intra-articular corticosteroids. Patients with evidence of persistent synovitis despite these measures, or those have evidence of severe joint disease (3 swollen joints, erosive disease) are first given an adequate trial with at least 2 t-DMARDs (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine or ciclosporin A). We define an adequate trial of MTX as maximum tolerated dose, given either orally or parenterally (intramuscular or subcutaneous for doses >17.5mg/wk), for at least 3 months. Leflunomide is given at a dose of 20mg daily. We prefer not to give the loading dose. SSZ up to 4grams per day for 3 months may be tried in patients who are not sensitive to sulfa. Ciclosporin is given at a dose of 3-5mg/kg with close monitoring of kidney and liver functions and blood pressure. If patients continue to have active joint disease (≥ 3 tender and ≥ 3 swollen joints) an anti-TNF agent, usually etanercept (as it is currently the only agent approved for PsA in Canada) is instituted. If there is a failure on Etanercept, Infliximab or Adalimumab is tried. Other biologics are considered if the patient still

does not respond.

If the major issue is with skin disease we use alefacept, which has now been approved for the treatment of psoriasis in Canada.

Conclusion

Psoriatic arthritis has the potential to cause destructive arthritis and has a significant impact on the functional capacity and health related quality of life. More agents with reasonably proven efficacy are available for its management today. Biologic agents may have better efficacy than the traditional DMARDs and may prevent progression of joint damage. Further clinical studies are however required to clearly define their place in management of patients with PsA given its cost and concern for long-term safety.

References:

1. Wright V, Moll JMH: Psoriatic Arthritis. In Seronegative polyarthritis. North Holland Publishing Co. 1976, pp 169-223.
2. Gladman DD, Rahman P: Psoriatic arthritis. In Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sargent JS (eds) Textbook of Rheumatology, 5th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 2001:1071-9.
3. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 2003;4:441-7.
4. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl 2):ii3-ii8.
5. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. Bull Rheum Dis 1971;21:627-32.
6. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78.
7. Taylor WJ, Helliwell PS, Gladman DD, Mease P, Mielants M, Marchesoni A. A validation of current classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis – preliminary results of the CASPAR study. Ann Rheum Dis 2005; 64(suppl III):107.
8. Avila R, Pugh DG, Slocumb CH, Winkelmann RK. Psoriatic arthritis: a roentgenologic study. Radiology 1960;75:691-702.
9. Baker H. The relationship between psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. An epidemiological, clinical and serological study. MD thesis. University of Leeds. 1965.
10. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) - an analysis of 220 patients. Q J Med 1987;62:127-41.
11. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1990;17:809-12.

12. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:379-94.
13. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834-9.
14. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long-term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:386-93.
15. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245-50.
16. Blackmore MG, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Measuring health status in psoriatic arthritis: the Health Assessment Questionnaire and its modification. *J Rheumatol* 1995;22:886-93.
17. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:511-7.
18. Husted JA, Gladman DD, Cook RJ, Farewell VT. Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2146-55.
19. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1842-1846.
20. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868-72.
21. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10.
22. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50:24-35.
23. Deandrade JR, Casagrande PA. A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965;8:302-34.
24. P J Mease, C E Antoni, D D Gladman, W J Taylor. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii49-ii54.
25. Mease P, Kivitz A, Burch F et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2264-72.
26. L Heuft-Dorenbosch, A Spoorenberg, A van Tubergen et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32.
27. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
28. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
29. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
30. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39: 2013-20.
31. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck BK, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
32. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S17-S20.
33. Griffiths CE. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Br J Rheumatol*. 1997;36 (4):409-10.
34. Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *BMJ*. 2005;26: 330(7489):440.
35. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
36. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
37. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
38. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80:71.
39. P Nash, D O Clegg. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii74-ii77.
40. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-7.
41. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
42. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 1983;63:165-7.
43. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992;19:872-7.
44. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995;22:241-5.
45. Gladman DD. Effectiveness of psoriatic arthritis therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:29-37.

46. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1990;29:46-9.
47. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, et al. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:923-5.
48. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995;22:894-8.
49. Combe B, Goupille P, Kuntz JL et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:664-8.
50. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinical experience. *J Rheumatol* 1998;25:1957-61.
51. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1724-6.
52. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
53. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274-82.
54. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93.
55. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859-64.
56. Levy JJ, Paulus HE, Barnett EV et al. A double blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15:116-7.
57. Lee JCT, Gladman DD, Schentag CT et al. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001;7:160-5.
58. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
59. Carette S, Calin A, McCafferty JP, Wallin BA. A double-blind placebo-controlled study of auranofoin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:158-65.
60. Palit J, Hill J, Capell HA et al. A multicentre double-blind comparison of auranofoin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:280-3.
61. Schrader P, Mooser G, Peter RU, Puhl W. [Preliminary results in the therapy of psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil] *Z Rheumatol* 2002;61:545-50.
62. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:835-7.
63. Hopkins R, Bird HA, Jones H et al. A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:189-93.
64. Ciompi ML, Bazzichi L, Marotta G, Pasero G. Tigason (etretinate) treatment in psoriatic arthritis. *Int J Tissue React*. 1988;10:25-7.
65. Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:789-91.
66. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:156-61.
67. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
68. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Two-Year data: Infliximab maintains clinical response in psoriatic arthritis patients – an analysis of the year 2 data from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl III):82.
69. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005 Feb 24; [Epub ahead of print]
70. Antoni CE, Kavanaugh A, Gladman D et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (impact): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl III):107.
71. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Beutler A et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis: results from impact 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl III):109.
72. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
73. Prasad R, Schentag C, Gladman DD. Progressive improvement with longterm etanercept in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 4082.
74. Mease P, Gladman D, Ritchlin C et al. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:4097.
75. Gladman DD, Mease PJ, Emery P, Wellborne F, Combe B, Weinberg MA. Adalimumab treatment effects on quality of life in patients with psoriatic arthritis: results from ADEPT. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl III):317.
76. Mease PJ, Sharp JT, Ory P, Gladman DD, Ritchlin CT, Choy EH, Weinberg MA. Adalimumab treatment effects on radiographic progression of joint disease in

- patients with psoriatic arthritis: results from ADEPT. Ann Rheum Dis 2005; 64(suppl III):320.
77. Mease P, Gladman D, Keystone E. Efficacy of alefacept in combination with methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(suppl III):324.
 78. Gladman D, Mease P, Keystone E. Safety of alefacept in combination with methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(suppl III):324.
 79. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. N Engl J Med 2003;349:2004-13.
 80. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. JAMA 2003 17;290:3073-80.
 81. Genentech and Xoma announce results of phase II study of Raptiva™ in psoriatic arthritis patients [news release; online]. Available from URL: http://www.xoma.com/pdf/nr_04.03.21.pdf [Accessed 2005 July 06]
 82. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:390-7.

Address for correspondence:

Dafna D. Gladman MD, FRCPC
 Professor of Medicine, University of Toronto
 University Health Network, Toronto Western Hospital
 399 Bathurst Street, 1E-410B, Toronto, Ontario,
 M5T 2S8
 Tel: 416-603-5753; FAX: 416-603-9387
 E-mail: dafna.gladman@utoronto.ca

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt

LUPUS IN MINORITIES,
THE LUMINA COHORT:
SELECTED FINDINGS

Sumapa Chaiamnuay
Graciela S. Alarcón

Department of Medicine (Division of Clinical Immunology and Rheumatology)
The University of Alabama at Birmingham

ABSTRACT

Clinical manifestations and outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) vary in patients from different ethnic groups; genetic, socioeconomic and psychosocial-behavioral factors may explain these differences. The LUMINA (*LUpus in MInority populations: NAture vs Nurture*) cohort was established in 1994, in order to further delineate the influence of these factors. LUMINA is a longitudinal, multi-center, multiethnic (Hispanics, African Americans, and Caucasians) cohort of SLE patients (less than 5 years of disease duration). In this review we are presenting selected data pertinent to cohort characteristics, disease activity, damage accrual, and vascular arterial events in our cohort.

Keywords: LUMINA; Ethnicity; Systemic Lupus Erythematosus

RESUMO

As manifestações clínicas e o prognóstico no Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) variam entre doentes de grupos étnicos diferentes; factores genéticos, socioeconómicos e comportamentais poderão explicar estas diferenças. A coorte LUMINA (*LUpus in MInority populations: NAture vs Nurture*) foi iniciada em 1994, de forma a compreender a influência destes factores. Esta coorte de doentes com menos de 5 anos de duração de LES é longitudinal, multicêntrica e multiétnica (hispânicos, afro-americanos e caucasianos). Nesta revisão apresentamos dados seleccionados sobre as características da coorte, actividade da doença, lesão de órgão e eventos vasculares.

Palavras-Chave: LUMINA; Etnias; Lúpus Eritematoso Sistémico.

LUPUS IN MINORITIES. THE LUMINA COHORT: SELECTED FINDINGS

Sumapa Chaiamnuay M.D. and Graciela S. Alarcón, M.D., M.P.H.

Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease of unclear etiology; genetic predisposition underlies its occurrence and probably its course. In the US, SLE occurs more frequently in minority population groups such as African Americans, Hispanics, Asians and Native-Americans. The disease appears to be also more severe in these population groups, as evidenced by higher mortality rates and greater damage accrual in different organ systems¹⁻³. Similar findings have been observed in minority population groups in the United Kingdom⁴.

The LUMINA cohort, an acronym derived from *LUPus in MINorities: NAture vs Nurture*, was constituted in 1994 as a longitudinal study of outcome. The primary objective of LUMINA is to clarify the role that genetic and non-genetic factors have in the expression, course and outcome of SLE in patients from different ethnic groups. It is a collaborative effort between the University of Alabama at Birmingham, the University of Texas Health Science Center at Houston and the University of Puerto Rico Medical Sciences Campus. Patients who meet four of the ACR criteria for the classification of SLE are recruited into LUMINA if their disease duration is less than 5 years (from the date of diagnosis). These patients are also of self-defined (Hispanic, African-American or Caucasian) ethnicity. Visits are conducted at entry into the cohort, at 6 months and yearly thereafter.

From the Department of Medicine (Division of Clinical Immunology and Rheumatology), The University of Alabama at Birmingham, Birmingham Alabama, USA.

Grant support: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases #R01-AR42503 and General Clinical Research Centers #M01-RR02558 (University of Texas Health Science Center at Houston) and M01-RR00032 (University of Alabama at Birmingham) and the National Center for Research Resources (NCRR/NIH) RCMI Clinical Research Infrastructure Initiative (RCRII) award 1P20RR11126 (University of Puerto Rico).

It is impossible to summarize all the data generated from the LUMINA cohort in this brief article. We thus have chosen to address in some detail the following: cohort characteristics, disease activity, damage accrual, and vascular arterial events. We will then describe how we expect to continue our research efforts as our cohort enters its second decade of existence.

Cohort Characteristics

As of June 2005, the LUMINA cohort consists of 612 patients, 117 (19%) Hispanics from Texas, 102 (17%) Hispanics from Puerto Rico, 222 (36%) African Americans and 171 (28%) Caucasians. As shown in Table 1, the majority of the patients are women (91%). Caucasians and Hispanics from Puerto Rico are older than the African Americans and Hispanics from Texas at entry to the cohort.

Hispanic patients from Texas and from the Island of Puerto Rico are quite different with the former having comparable features similar to the African Americans and the latter having comparable features to the Caucasians. In general, the Hispanics from the Island of Puerto Rico (as well as the Caucasians), have overall more benign disease (longer time to the accrual of four ACR criteria, more cutaneous manifestation and less serositis, renal involvement and thrombocytopenia), and better socioeconomic status (education, marital status, health insurance, income and homeownership) than the Hispanics from Texas and the African Americans. These data are depicted in Table 1.

The underlying basis for the differences observed among these two Hispanic subgroups is probably multifactorial, as we will now briefly address: (1). Genetic factors: Both Hispanic subgroups are populations of mixed ethnicity (Caucasian/European, African American, and Amerindian/Native of the America continent). The predominant ancestry for the Hispanics from Texas (of Mexican or Central American in origin) is Amerindian, whereas those from the Island of Puerto Rico have a much

Table 1. Baseline Socioeconomic-Demographic and Selected Clinical Features of LUMINA Patients as a Function of Ethnic Groups

Variables (means or %)	Ethnic Group				p value
	Hispanic		African American n=222	Caucasian n=171	
	Texas n=117	Puerto Rico n=102			
Gender, women	93	95	90	85	0.026
Age, years	33	37	35	41	<0.001
Education, years	11	15	13	14	<0.001
Married/living together	54	60	32	73	<0.001
Health insurance	50	99	81	87	<0.001
Poverty, below line	42	30	46	14	<0.001
Home ownership	53	78	50	72	<0.001
Acute onset	52	9	42	28	<0.001
Cutaneous manifestations					
Malar rash	44	64	39	57	<0.001
Discoid rash	3	12	23	5	<0.001
Photosensitivity	40	75	32	67	<0.001
Serositis	59	12	55	31	<0.001
Renal involvement	42	21	41	16	<0.001
Thrombocytopenia	23	4	18	12	<0.001

Table 2. Disease Activity in LUMINA Patients as a Function of Ethnic Groups

Variables (means or %)	Ethnic Group				p value*
	Hispanic		African American n=222	Caucasian n=173	
	Texas n=117	Puerto Rico n=102			
SLAM† score at baseline visit	11.1 (6.5)	6.8 (4.0)	11.1 (6.4)	7.9 (4.1)	<0.001
SLAM score at last visit	9.7 (6.0)	5.8 (3.3)	9.0 (5.9)	5.9 (4.5)	<0.001
Physician global assessment at baseline visit ‡	2.7 (2.4)	1.2 (1.2)	3.1 (2.4)	2.2 (1.6)	<0.001
Patient global assessment at baseline visit ‡	3.4 (3.0)	3.6 (2.8)	3.9 (3.0)	3.9 (2.6)	NS
Discrepancy at baseline visit §	0.7 (2.8)	2.4 (2.6)	0.8 (3.0)	1.7 (2.8)	<0.001

*p values ≤ 0.05 are noted; † Systemic Lupus Activity Measure; ‡ using a 10 cm visual analogue scale or VAS; § between Patient and Physician Global Assessment by VAS.

smaller Amerindian ancestry but larger African and Caucasian/European ancestries than those from Texas⁵. Not surprisingly, therefore, these two subgroups have distinct distributions of HLA-DR and HLA-DQ alleles; for example, *HLA-DRB1*08*, which is associated with presence of renal involvement, is more frequent in the Hispanics from Texas than those from the Island of Puerto Rico⁶. (2). Environmental factors: particularly sun exposure. According to the US 2001 National Weather Service,

the reported UV index in San Juan, Puerto Rico is higher than in Houston, Texas. Given that UV light can aggravate and also induce cutaneous lupus^{7,8}, the presence of more cutaneous manifestations in the Hispanics from the Island of Puerto Rico than in those from Texas seems logical. (3). Socioeconomic factors: Although the differences in the various socioeconomic parameters between these two subgroups are greatly evident, when these variables were entered into the regression analyses

Table 3. Multivariable Model for Persistently High Disease Activity in LUMINA Patients

Variable	Parameter Estimate	p value*
SLAM† at baseline visit	0.290	<0.001
African American ethnicity	0.982	0.040
Gender (men)	1.783	0.007
Social support	-0.447	0.003

*p ≤0.05 are shown (14); † Systemic Lupus Activity Measure.

for disease activity and damage accrual, none of them was significant; instead ethnicity was retained as a variable. These findings probably relate to the tight association between non-Caucasian ethnicity and poor socioeconomic status; ethnicity may override the socioeconomic factors and thus represent a composite of both ethnicity and socioeconomic factors.

Disease Activity

Disease activity, as measured with the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)^{9,10}, has been found to be higher in the Hispanics from Texas and the African Americans than in the Caucasians and the Hispanics from Puerto Rico regardless of the time at which it has been assessed^{11,12}. Similar findings apply to the physician's global assessments of disease activity (measured on a 10-cm visual analogue scale) which has been higher in the African Americans and Hispanics from Texas than in the

other two ethnic groups^{11,12}. In contrast, patients in all four ethnic groups tend to rate their disease activity at comparable levels; therefore, there are discrepancies between the patients' and physicians' assessment of disease activity which may result in health-seeking behaviors or in non-compliance¹³. These data are shown in Table 2.

We have also examined the variables associated with persistently high disease activity defined as a SLAM >10 in more than 50% of visits and an average SLAM score >10; persistently high disease activity was found to be independently associated with disease activity at the baseline visit, African American ethnicity, male gender and low levels of social support¹⁴. Of interest, none of the immunogenetics variables examined was retained in the regression model, even after baseline disease activity was removed from the model (given that earlier cross-sectional analyses have shown that disease activity was associated with the absence of *HLA-DRB1*0301*¹²). These data are greatly relevant as active disease is an important predictor of damage accrual and damage, in turn, is a predictor of mortality^{14,15}. These data are shown in Table 3.

Damage

Damage accrual is the irreversible consequence of either the disease itself or the treatments used for it. Damage is being measured with the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ACR Damage Index (SDI)¹⁶. The variables predictive of damage accrual had been examined earlier¹⁷. Half of the patients have already accrued so-

Table 4. Poisson Multivariable Analyses of Damage Accrual in LUMINA patients

Feature	Parameter Estimate	Chi-square	p value*
Age, years	0.0214	53.48	<0.0001
Ethnicity†			
Hispanic from Texas	0.5847	24.28	<0.0001
Hispanic from Puerto Rico	-0.9989	26.96	<0.0001
African American	0.4582	21.41	<0.0001
Total disease duration§	0.0061	49.04	<0.0001
ACR¶ criteria number at baseline visit	0.1162	20.42	<0.0001
SLAM** score at diagnosis	0.0316	34.24	<0.0001
Glucocorticoid use (mean dose)	0.0240	42.89	<0.0001

*p ≤0.05 are shown; †Caucasian ethnicity is the reference group; §from diagnosis to last visit; ¶American College of Rheumatology; **Systemic Lupus Activity Measure [Modified from Vitae Academia Biomedica Digital.2004;20: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCOVita/VitaeVeinte/Portada/homevitae.php> (19)].

Table 5. Multivariable Analyses of Predictors of Time to the Occurrence of Initial Damage in LUMINA patients

Variable	Hazard Ratio*	95% Confidence Interval
Hispanic (Texas) ethnicity (reference category: All other patient groups)	2.11	1.15 – 3.88
SLAM† score	1.09	1.04 – 1.15
Thrombotic events‡	7.66	2.13 – 27.51
Maximum prednisone dose (reference category: prednisone dose > 30mg/day)		
10-30 mg/day	0.46	0.22 – 0.96
< 10 mg/day	2.53	1.15 – 5.55

*A Hazard Ratio (HR) ≥ 1 indicates a shorter time and a HR < 1 a longer time; †Systemic Lupus Activity Measure; ‡central and/or peripheral, venous and/or arterial [Modified from Toloza SM et al. Arthritis Rheum. 2004;50:3177-86 (23)].

me damage at the baseline visit; the organ systems more frequently involved were neuropsychiatric (20%), renal (16%) and ocular (15%)¹⁷. African Americans showed higher SDI scores at the baseline visit; however, the Hispanics (from Texas) tend to accrue damage more rapidly¹⁸. We have now re-examined these data. Factors found to independently predict damage accrual were age, Hispanic (from Texas) and African American ethnicities, ACR criteria number, acute disease onset, disease activity at baseline and the use of glucocorticoids¹⁹. These data are comparable to the data we had previously reported¹⁷ and are now depicted in Table 4.

In other analyses, we have found: (1). that the presence of damage is a strong predictor of the accrual of further damage²⁰; (2). that hydroxychloroquine usage may also prevent the accrual of da-

thrombotic events and prednisone dosage < 10 mg/day. Interestingly a prednisone dose between 10 and 30 mg per day was found to be protective of the accrual of initial damage in these analyses²². These data are depicted in Table 5.

Vascular and Thrombotic Events

SLE patients now live longer; cardiovascular disease has thus become the major cause of death in these patients²³. Lupus patients are at risk of both myocardial infarction and strokes even at a relatively young age²⁴. Traditional risk factors have failed to fully explain their occurrence²⁵. Identification of other potential risk factors is important in order to prevent these vascular arterial events. We thus decided to study what other risk factors

mage overall (in particular renal and cardiovascular damage) in patients who have not yet accrued any damage²¹; and (3). that among patients that have not yet accrued any damage at entry into the cohort (n=158), Hispanics (from Texas) accrue damage more rapidly than patients in the other three ethnic groups. Independent predictors of more rapid damage accrual among these patients were baseline disease activity, the occurrence of

Table 6. Factors Associated with Vascular Events (VE) in LUMINA Patients

Variable % or mean (SD)	Univariable analyses			Multivariable Analyses		
	Without VE (n=512)	With one or more VE (n=34)	p value	Odds ratio	95% CI*	p value
Age, years	36 (12)	46 (14)	<0.001	1.075	1.037-1.114	<0.001
Smoking	12	32	0.001	3.731	1.391-10.000	0.001
Disease duration†	36 (34)	69 (29)	<0.001	1.452	1.223-1.725	<0.001
hs-CRP, mg/L‡	16	38	<0.001	3.356	1.264-8.929	0.015
Any antiphospholipid antibody§	12	29	0.004	4.717	1.675-13.158	0.004

*Confidence interval; †from the baseline to the last visit; ‡Highest quintile of the distribution of values for high sensitivity C-Reactive protein; §IgM and/or IgG and/or the Lupus Anticoagulant [Modified from Toloza SM et al. Arthritis Rheum. 2004;50:3947-57(27)].

might be implicated in the occurrence of vascular arterial events in our cohort. One or more vascular arterial events (myocardial infarction, angina, stroke, intermittent claudication and gangrene) occurred in 34 out of 546 LUMINA patients (6.2%) at the time these analyses were performed. There were 13 cardiovascular, 18 cerebrovascular and 5 peripheral vascular events. By logistic regression, not only traditional risk factors (older age and smoking), but also disease-related factors such as disease duration, damage accrued prior to the vascular event, higher high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and the presence of antiphospholipid antibodies were found to independently predict the occurrence of vascular arterial events²⁶. These data are shown in Table 6.

Given the fact that CRP was found to be an independent risk factor for these vascular events and that plasma CRP levels have been reported to be higher in individuals carrying GT²⁰ alleles (a polymorphic dinucleotide GTⁿ repeat in the intron of the C-reactive protein gene)²⁷, we performed a nested case-control study including 25 patients from those 34 patients who developed vascular arterial events after enrollment and 32 ethnically matched LUMINA patients with no previous vascular arterial events. SLE patients carrying the GT²⁰ repeat were more likely to develop vascular arterial events (26.0% vs 15.6%), but the difference was not significant. A higher frequency of the GT²⁰ repeat in patients with vascular arterial events, as compared with patients without vascular arterial events, was observed in the African Americans (29% vs 21%) and the Hispanics (33% vs 0%) but not in the Caucasians (14% vs 20%). Having the GT²⁰ repeat seems to increase the risk of vascular arterial events as evidenced by the fact that all African Americans homozygous for the GT²⁰ repeat, and all four Hispanics heterozygous for the GT²⁰ repeat developed vascular arterial events. There was no homozygous for the GT²⁰ repeat in the Hispanics and the Caucasians. This pattern was not observed among the GT²⁰ repeat Caucasian heterozygous. These data are shown in Figure 1²⁸.

Future Research Agenda

The LUMINA cohort represents a well-developed, high quality, longitudinal database with a serum bank and a DNA repository. The cohort has grown and matured; therefore, we have the ability to ge-

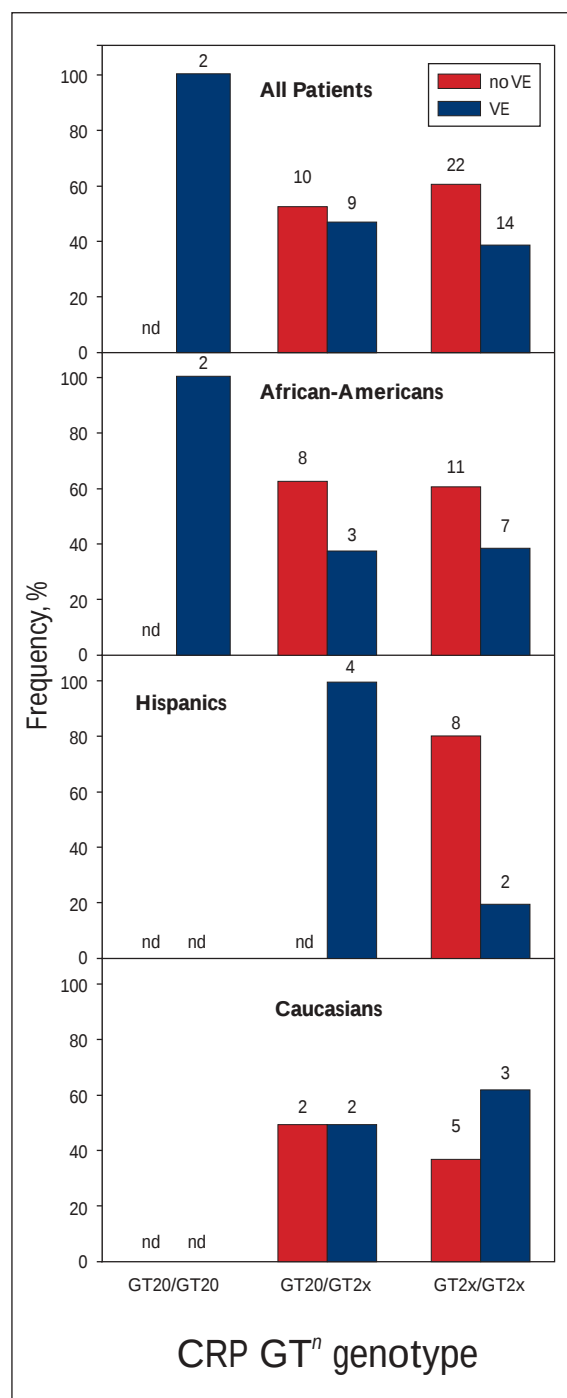


Figure 1. Influence of CRP genotype on risk of vascular events (VE) in SLE patients. For each of the three genotypes, the proportion of patients with and without VE (bars) and the number of patients (numbers) is indicated. nd, not detected [from Szalai AJ et al. Rheumatol. 2005;Epub online March, with permission (25)].

nerate and test diverse hypotheses in order to understand the factors that might impact the clinical course and outcome of SLE, particularly what accounts for the different outcomes observed among minorities. Since a longitudinal study depends, to a large extent, in the ability to retain all patients, we are currently examining the factors associated with "loss to follow-up", for example. We are also examining a variety of other aspects including pregnancy outcomes, the impact of menopause, the impact of hormone replacement therapy, late-onset lupus, hypothyroidism, vasculitis, worsening renal disease and osteonecrosis, among others.

We also hope to be able to examine novel markers of subclinical atherosclerosis while at the same time we follow all patients for the occurrence of clinical and subclinical vascular events. Moreover, we are interested in continuing to examine the disparate outcomes between patients from the different ethnic groups in terms of disease activity, damage accrual and mortality. We hope to be able to contribute to elucidate the basis for these disparities and hopefully set the stage to develop preventive and treatment strategies, aiming at ameliorating the impact of this disease.

References:

1. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990;33:37-48.
2. Serdula MK, Rhoads GG. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum.* 1979;22:328-33.
3. Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, Reisine ST, Rothfield NF. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1995;22:1663-68.
4. Hopkinson ND, Jenkinson C, Muir KR, Doherty M, Powell RJ. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:116-19.
5. Alarcón GS, Beasley M, Roseman JM, McGwin G Jr, Fessler BJ, Bastian H. Ethnic disparities in health and disease: The need to account for ancestral admixture when estimating the genetic contribution to both. *Lupus.* 2005;14: In Press.
6. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Baethge BA, Reveille JD. HLA-Class II alleles among two distinct U.S. Hispanic populations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:S574.
7. Hasan T, Nyberg F, Stephansson E, Puska P, Hakkinen M, Sarna S et al. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol.* 1997;136:699-705.
8. Vilá LM, Mayor AM, Valentin AH, Rodriguez SI, Reyes ML, Acosta E et al. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *Puerto Rico Health Sci J.* 1999;18:89-94.
9. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1107-18.
10. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D et al. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: International validation. *J Rheumatol.* 1994;21:1468-71.
11. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus in Minority populations: Nature vs. Nurture.* 1999;8:197-209.
12. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1173-80.
13. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Brooks K, Roseman JM, Fessler BJ, Sanchez ML et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XI. Sources of discrepancy in perception of disease activity: A comparison of physician and patient visual analog scale scores. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2002;47:408-13.
14. Calvo-Alén J, Uribe A, McGwin G, Reveille J, Alarcón GS. Persistently active disease early in the course in systemic lupus erythematosus is associated with sociodemographic factors and portends a poor prognosis (damage accrual). 7th International Lupus Conference, New York. 2004;Abstract.
15. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Roseman JM, Lisse J, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups VII: Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2001;45:191-202.
16. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:809-13.
17. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2797-806.
18. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Roseman JM, Uribe A, Fessler B, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX: Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology.

- logy Criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2003;51:609-15.
19. Fernández M, Calvo-Alén J, Li Q, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD et al. LUMINA, una Cohorte de pacientes con lupus en minorías étnicas de Estados Unidos. ¿Qué hemos aprendido? (LUMINA, a multiethnic U.S. lupus cohort. What have we learned?). *Vitae Academia Biomedica Digital*. 2004;20: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCOVitae/VitaeVeinte/Portada/homevitae.php>.
 20. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G, Jr., Uribe A, Bastian HM, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XX. Damage as predictor of further damage. *Rheumatology*. 2004;43: 349-52.
 21. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman JM, Bastian HM, Friedman AW et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic group: XVI. Hydroxychloroquine usage is associated with a lower risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1473-80.
 22. Toloza SMA, Roseman JM, Alarcón GS, McGwin G, Jr., Uribe AG, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXII: Predictors of time to the occurrence of initial damage. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3177-86.
 23. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60:221-25.
 24. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408-15.
 25. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Du Berger R et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331-37.
 26. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXIII: Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3947-57.
 27. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun*. 2002;3:14-19.
 28. Szalai AJ, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Toloza SMA, McCrory MA, Edberg JC et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXX: Association between C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms and vascular events. *Rheumatol*. 2005;44: Epub online March.

Address for correspondence and reprint requests:

Sumapa Chaiamnuy, MD.
 Street address: 850 FOT, The University of Alabama at Birmingham
 Birmingham, Alabama 35294
 Telephone: 205-996-2508
 Fax: 205-934-4198
 E-mail: sumapa.chaiamnuy@ccc.uab.edu

2006 EULAR Congress

Holanda, Amesterdão
21-24 de Junho de 2006

Limite de Envio de Resumos:
31 de Janeiro de 2006

EPIDEMIOLOGIA DA OSTEOPOROSE,
MECANISMOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA
E FACTORES PROTECTORES DO OSSO

Helena Canhão,
João Eurico Fonseca,
Mário Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria
Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

Neste artigo, os autores analisam os dados epidemiológicos portugueses sobre osteoporose, revêm os conhecimentos actuais sobre a fisiologia da formação e da reabsorção ósseas, discutem alguns aspectos da fisiopatologia da osteoporose e a sua relação com factores de risco e factores protectores do osso. No final, apresentam algumas perspectivas sobre o futuro da investigação nesta área e discutem quais são alguns dos possíveis candidatos a factores de protecção óssea.

Palavras-Chave: Osteoporose; Portugal; Remodelação óssea; Factores protectores do osso.

ABSTRACT

The authors analyse some Portuguese epidemiological data on osteoporosis, review the physiology of bone formation and bone resorption and discuss aspects of osteoporosis pathogenesis, risk factors and bone protection factors. Finally they present some areas of future research and new candidates that may act as bone protection factors.

Keywords: Osteoporosis; Portugal; Bone turnover; Bone protection factors.

EPIDEMIOLOGIA DA OSTEOPOROSE, MECANISMOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA E FACTORES PROTECTORES DO OSSO

Helena Canhão*, João Eurico Fonseca**, Mário Viana de Queiroz***

Osteoporose: Dados Epidemiológicos Portugueses

A osteoporose (OP) é uma patologia óssea caracterizada por diminuição da resistência do osso, o que predispõe a um aumento do risco de fractura^{1,2}. A OP e as fracturas osteoporóticas são um grave problema de saúde pública, atingindo milhões de pessoas e constituindo uma importante causa de morbilidade e mortalidade, com custos associados muito elevados³. O aumento da esperança de vida tende a agravar este problema e a aumentar exponencialmente o número de indivíduos em risco de sofrer OP. Prevê-se que na União Europeia, a incidência anual de fracturas do colo do fémur sofra um aumento de 125.000 para 1 milhão, em 2020⁴.

Em Portugal estão disponíveis alguns dados sobre a prevalência da OP quer em artigos originais^{5,6,7,8} quer em artigos de revisão sobre o tema^{9,10,11}.

Um estudo de 1997⁵, efectuado em 5.959 mulheres portuguesas entre os 20 e os 89 anos, vivendo numa região agrícola do Norte do País (concelho de Ponte de Lima, distrito de Viana do Castelo) com absorciometria do antebraço distal, concluiu que a prevalência da OP aumentava com a idade e exponencialmente depois dos 60 anos. Os valores obtidos foram de 5,5% para a década de 50, 24,3% para a década de 60, 48,5% para a década de 70 e 69% para a década de 80. A prevalência total nas mulheres acima dos 50 anos foi de 16,7%, o que corresponde a cerca de 180.000 mulheres com mais de 50 anos com OP medida a nível do antebraço distal (a

população de referência do estudo, foi constituída a partir do próprio grupo, pelas mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos).

Outro trabalho⁶, efectuado em 1.105 portugueses de ambos os sexos, residentes no Centro do país, num concelho da região de Coimbra, com absorciometria de dupla energia radiológica (DEXA), destacou diferenças significativamente mais baixas de prevalência da osteoporose densitométrica, quando utilizados como referência os valores de densidade mineral óssea (DMO) de portugueses jovens de uma amostra populacional de Coimbra, em oposição ao encontrado quando eram considerados como valores normais os da DMO das populações-padrão do *software* dos aparelhos comercializados. Neste estudo tendo como população de referência para o *T-score* a amostra de Coimbra, determinaram-se valores a nível da coluna lombar, classificáveis como osteopenia, em 50,9% das mulheres e em 28% dos homens e valores compatíveis com osteoporose em 11,5% das mulheres e em 2% dos homens. Ao nível do colo do fémur, a osteopenia foi detectada em 51,8% das mulheres e 54,7% dos homens e a osteoporose em 1,4% das mulheres e 8% dos homens. Estes valores contrastam com os obtidos quando é utilizada a população de referência do densitómetro que são, para as mulheres, osteoporose em 20,6% e 31,7%, respectivamente para a coluna lombar e fémur proximal.

Por outro lado J Branco et al⁷ verificaram numa amostra de 288 mulheres pós-menopausadas originárias de diferentes regiões do País (Amarante no Norte, Santarém e Portalegre no Centro/Sul e Évora no Sul Interior), por DEXA do punho, uma prevalência de OP de 59%, tendo como referência a população do *software* do aparelho.

Outro estudo⁸, numa população do Porto que participou no *European Vertebral Osteoporosis Study* (EVOS), determinou uma prevalência de OP por DEXA em mulheres pós-menopausadas (idade média de 64,3 anos) de 25% a nível da coluna lombar

*Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Assistente de Reumatologia e de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Professor Auxiliar de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

***Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Professor Associado de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

e 29% a nível do colo do fémur.

Os dados apresentados de prevalência de OP densitométrica apresentam algumas discrepâncias que reflectem o facto de os aparelhos utilizados serem de marcas e modelos diversos, as populações de referência apresentarem valores de DMO distintos, serem avaliadas diferentes regiões e utilizarem metodologias não sobreponíveis (Quadro 1). No entanto, em conjunto, fornecem-nos dados muito úteis que permitem dar-nos indicações sobre a prevalência da OP densitométrica no nosso país e compará-la com os valores obtidos noutros países. Uma análise do estudo EVOS¹², realizada em 13 dos centros europeus participantes, registou diferenças evidentes na DMO das diferentes populações caucásicas, apesar de ter sido efectuada uma calibração cruzada dos densitómetros e a DMO ter sido ajustada para a idade e para o índice de massa corporal. Num estudo¹³ efectuado nos Estados Unidos, registou-se uma diminuição de 60% na prevalência da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas a nível do colo total, quando a população de referência do aparelho Hologic 2000 (TK) foi substituída pela população NHANES III como padrão de normalidade, sendo a prevalência inicial de OP de 49,2% e com a nova população de 19,5%. Estes resultados demonstram a necessidade de quando se apresentam dados de prevalência de OP conhecer quais os métodos e a população utilizada para a sua determinação.

Relativamente à prevalência das fracturas osteoporóticas, os dados portugueses sobre fracturas da coluna vertebral e do punho são escassos mas dispomos de mais alguns dados sobre fracturas da anca, que frequentemente requerem internamento. Em três estudos diferentes^{14,15,16}, a incidência

anual de fracturas da anca, para as mulheres, variava entre 128 e 297/100.000 e, para os homens, entre 81 e 136/100.000. O crescimento anual estimado da incidência das fracturas da anca é de 4 a 5%⁴. No ano 2000 registaram-se cerca de 8.500 fracturas, com um custo superior a 50 milhões de euros¹⁷. A ocorrência de uma fractura da anca pode aumentar em 15 a 25% a mortalidade do indivíduo durante o primeiro ano após a fractura, tornando-se a maioria dos doentes dependente de terceiros e muitos, acamados¹⁸.

Relativamente às fracturas vertebrais apenas dispomos dos resultados da amostra populacional portuguesa do Porto que participou no estudo EVOS¹⁹ cuja prevalência de deformações radiológicas vertebrais foi de 13,5% no sexo feminino e de 16,6% no sexo masculino. Extrapolando os valores para a população portuguesa, significaria que mais de 350.000 indivíduos apresentariam deformações vertebrais. A incidência de novas deformações vertebrais foi calculada em 2,4% em 3 anos, a partir do subgrupo seguido de forma prospectiva (EPOS)²⁰, no contexto do estudo EVOS.

Estes trabalhos ainda que permitam compreender a magnitude do problema, apresentam algumas limitações. Os resultados obtidos nem sempre foram coincidentes, pois foram obtidos em estudos que utilizaram diferentes metodologias de selecção e de avaliação¹¹. O conhecimento da prevalência e da incidência das fracturas osteoporóticas é fundamental, pois elas são as complicações clínicas verdadeiramente significativas da osteoporose. As fracturas da anca são aparentemente mais frequentes nos países do Norte da Europa²¹, ainda que na Europa Meridional se observem variações de incidência que podem ser de 10 vezes, como salientado no estudo *Mediterranean Osteoporosis*

Quadro 1. Prevalência da Osteoporose em Portugal (expressa em %)

Autores	n	Local medição	Prevalência OP Punho	Prevalência OP Coluna Lombar	Prevalência OP Colo Fémur
D Araújo <i>et al</i> ⁵	5.959	punho	Mulheres: 16,7%		
Pereira Silva <i>et al</i> ⁶	1.105	coluna e colo fémur		Mulheres: 11,5% (20,6% ref ap) Homens: 2%	Mulheres: 1,4% (31,7% ref ap) Homens: 8%
J Branco <i>et al</i> ⁷	288	punho	Mulheres: 59%		
Aroso-Dias <i>et al</i> ⁸		coluna e colo fémur		Mulheres: 25%	Mulheres: 29%

As populações de referência foram calculadas a partir da amostra do estudo, excepto quando assinalado ref ap (população de referência do aparelho). No trabalho de Aroso-Dias *et al*⁸, a população de referência foi calculada a partir de uma população europeia do estudo EVOS.

Quadro 2. Incidência por 100.000 das fracturas osteoporóticas do fémur proximal em diferentes regiões (população com idade ≥ 50 anos). Adaptado de Aroso-Dias¹¹

País/Região	Mulheres (F)	Homens (M)	F/M
Noruega (Oslo)	715	298,6	2,39
Dinamarca (Funen)	595,1	211,4	2,81
Inglaterra (Oxford)	495,4	160,6	3,08
Estados Unidos (Rochester)	487,4	175,5	2,78
Espanha (Barcelona)	289,3	137,8	2,1
Portugal (Porto)	297	136	2,18
China (Beijing)	87	97	0,9
Turquia (Istambul)	34	26	1,28

Study (MEDOS)²² (Quadro 2). De notar ainda que a sua incidência tem vindo a aumentar nomeadamente em países em vias de desenvolvimento, no Continente Asiático e na América Latina²³.

Provavelmente em breve disporemos de mais dados epidemiológicos sobre a realidade portuguesa, uma vez que a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, o Serviço de Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto e a Direcção Geral de Saúde estão a desenvolver em parceria, um estudo que pretende determinar a prevalência da OP e a incidência das fracturas osteoporóticas em Portugal.

As fracturas osteoporóticas são a manifestação clínica aparente de uma doença silenciosa que cursa com alterações da microarquitetura óssea. Para se compreender melhor este fenómeno é necessário conhecer os mecanismos de formação e reabsorção ósseas e as alterações celulares e moleculares que conduzem à OP. A investigação e o conhecimento mais profundo sobre factores protectores do osso pode ser fundamental para melhorar o equilíbrio da remodelação óssea e desenvolver, no futuro, novas terapêuticas anti-OP.

Mecanismos de Formação e Reabsorção Ósseas

A remodelação óssea é um processo dinâmico, que resulta das actividades acopladas de reabsorção óssea pelos osteoclastos e de formação óssea pelos osteoblastos. O processo de formação óssea ou osteogénese decorre em 3 etapas²⁴: a produção de matriz orgânica extracelular ou osteóide, a minera-

lização da matriz com formação de osso e a remodelação óssea com reabsorção seguida da formação de novo osso (Fig. 1). A actividade celular dos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos é fundamental neste processo. Os osteoblastos sintetizam os precursores moleculares da matriz óssea e regulam a sua mineralização. À medida que progride o processo de formação óssea, os osteoblastos preenchem as lacunas de reabsorção produzidas pelos osteoclastos, produzem osteóide e passam a denominar-se osteócitos²⁵.

O constituinte mineral mais importante do osso é a hidroxiapatite, um composto formado por cálcio e fosfato, que constitui cerca de um quarto do volume e mais de metade da massa do osso adulto normal²⁶. A vitamina D e a paratormona (PTH) são importantes mediadores da regulação do cálcio e a deficiência da primeira ou excesso da segunda podem conduzir a depleção mineral^{27,28}. A matriz extracelular é mineralizada logo após a sua deposição, mas há uma camada fina, não mineralizada, que se mantém na superfície do osso. Nalgumas situações patológicas, a espessura e a extensão dessa camada podem aumentar ou diminuir como por exemplo na osteomalácia, raquitismo, calo fracturário ou doença óssea de Paget²⁹.

Idealmente o tecido ósseo deve possuir a rigidez necessária para suportar a carga do organismo, a flexibilidade suficiente para absorver impactos sem fracturar e a leveza adequada para permitir movimentos rápidos. Em grande parte, estas características são moduladas pela quantidade de cristais de hidroxiapatite que são depositados na tripla hélice de colagénio tipo I. Se o osso sofre uma desmineralização, como nalgumas situações em que ocorre aumento da reabsorção óssea, torna-se demasiado flexível, flexiona demasiado durante a carga e fractura; se fica excessivamente mineralizado flexiona pouco durante a carga e fractura³⁰.

Os osteoblastos, células-chave da formação óssea, têm origem em células progenitoras mesenquimatosas do estroma da medula óssea, que também originam condroblastos, fibroblastos, adipócitos e miócitos³¹. Os precursores osteoblásticos mesenquimatosos diferenciam-se em células pré-osteoblásticas não funcionantes e posteriormente em osteoblastos maduros, capazes de formar osso³¹. A diferenciação acompanha-se da expres-

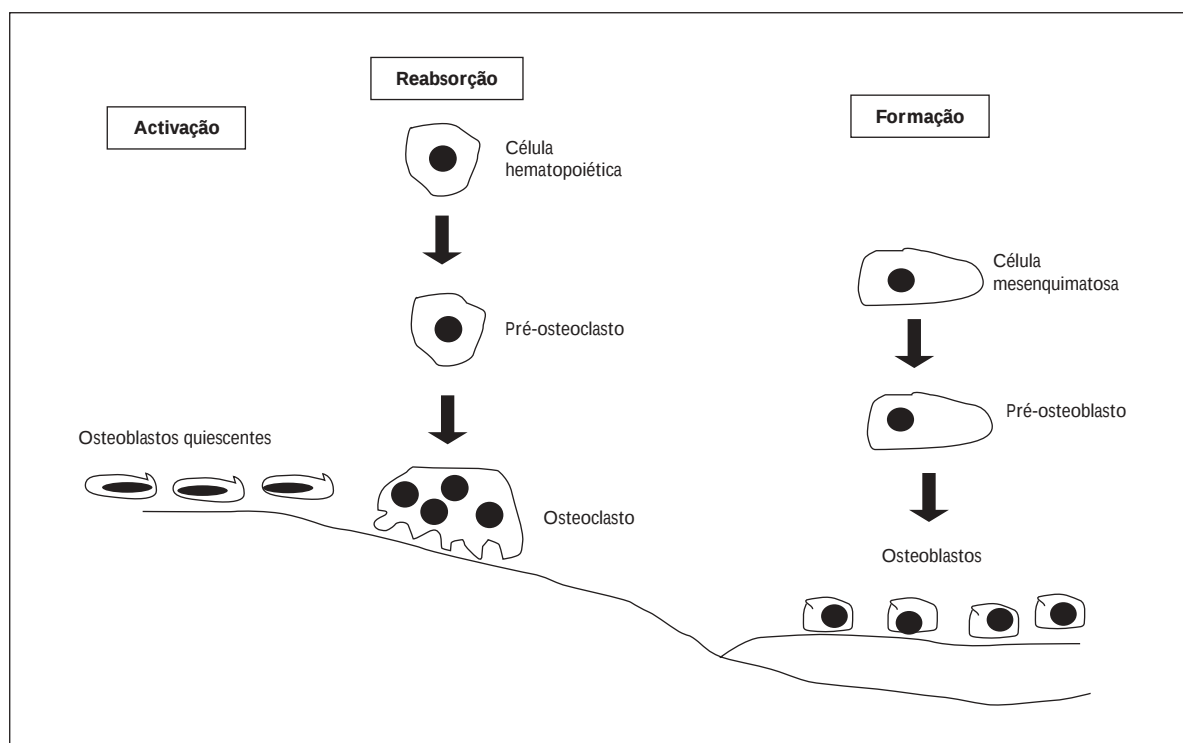


Figura 1. Remodelação óssea.

são de marcadores fenotípicos característicos do osteoblasto, como sejam a expressão do gene do colagénio tipo I, da fosfatase alcalina, da sialoproteína óssea e da osteocalcina³². Para que um precursor mesenquimatoso se diferencie na linhagem osteoblástica é necessária a presença de um factor de transcrição específico dos osteoblastos, o factor Cbfa1 (*core binding factor a1*)³³. Os osteoblastos codificam 2 genes específicos: o factor de transcrição Cbfa1 e a osteocalcina³⁴. O factor de transcrição Cbfa1 é o mais precoce e específico marcador da osteogénese³³. Induz a diferenciação dos osteoblastos, controla a formação óssea pelos osteoblastos diferenciados e regula a expressão da osteocalcina. Os ratos deficientes em Cbfa1 possuem um esqueleto apenas formado por cartilagem pois os osteoblastos nunca se diferenciam³⁵. Mas estes ratos são também desprovidos de osteoclastos, o que confirma a necessidade da presença de osteoblastos para que ocorra a diferenciação dos osteoclastos. Por enquanto não são ainda conhecidos todos os factores de transcrição que controlam a expressão do Cbfa1. Sabe-se no entanto que proteínas morfogénicas do osso (BMP) podem induzir a expressão de Cbfa1 *in vitro*, que o *trans-*

forming growth factor β (TGF β) controla a diferenciação dos osteoblastos e modula a expressão do Cbfa1 e que outros factores como o *fibroblast growth factor* (FGF) também são importantes na diferenciação dos osteoblastos³⁴. O gene da osteocalcina é expresso apenas nos osteoblastos diferenciados terminais³⁶.

Para além dos factores que interferem na diferenciação osteoblástica, têm sido estudados factores que podem potencialmente interferir com a sua função³⁷. Os osteoblastos são uninucleados e apresentam forma variável, que reflecte o nível da sua actividade celular. Nos estados maturativos tardios dispõem-se ao longo da superfície formadora do osso. Os osteoblastos sintetizam os precursores do colagénio I, que constituem 90 a 95% da matriz orgânica do osso³⁸. Os osteoblastos também produzem osteocalcina, que é a proteína não colagénica mais abundante na matriz óssea, proteoglicanos e são ricos em fosfatase alcalina, uma enzima que cliva compostos fosfatos orgânicos^{38,39}. Outra característica importante dos osteoblastos é possuírem receptores para a PTH e provavelmente também para os estrogénios⁴⁰. Algumas substâncias como hormonas e factores de crescimento e

outros estímulos como a actividade física, exercem efeitos no osso, actuando através dos osteoblastos^{41,42}.

A formação óssea é regulada por factores hormonais sistémicos e por factores locais³¹. A PTH, que é uma hormona que exerce predominantemente efeitos reabsorptivos, quando administrada por via sub-cutânea intermitente tem a capacidade de estimular a formação óssea⁴³. Este facto deve-se a uma acção anti-apoptótica sobre o osteoblasto maduro e sobre o osteócito, o que aumenta a capacidade dos osteoblastos sintetizarem proteínas matriciais⁴⁴. Os corticosteroides exercem efeitos variados e complexos na formação óssea. São bem conhecidos os efeitos deletérios no osso, da corticoterapia a longo prazo, provavelmente por exercerem uma inibição da proliferação e da diferenciação dos precursores osteoblásticos e por um efeito pro-apoptótico nos osteoblastos maduros⁴⁵. Mas *in vitro*, o tratamento de culturas celulares de osteoblastos com glicocorticoides, estimula a actividade osteoblástica, com aumento da síntese de colagénio tipo I^{46,47}.

Uma via de investigação recente tem sido a determinação de uma eventual regulação endócrina no controlo da formação óssea. A leptina é uma hormona sintetizada pelos adipócitos que funciona como um sinal de saciedade ao ligar-se a um receptor no hipotálamo^{48,49}. Vários trabalhos têm demonstrado que além de controlar a massa gorda, também regula a formação óssea, inibindo-a. Este efeito parece ser exercido de forma indirecta via receptores no hipotálamo e permite modular a função dos osteoblastos, não interferindo no número total ou na diferenciação destes, nem na função osteoclástica⁴⁹. Os modelos animais não produtores de leptina têm uma obesidade mórbida e apresentam uma massa óssea superior ao normal⁵⁰.

Os estrogénios estimulam a formação óssea por um mecanismo indirecto através da produção osteoblástica de factores de crescimento como o TGF- β e o IGF-1⁵¹. A insulina e a hormona de crescimento, também através do IGF-1, exercem um efeito anabolizante ósseo⁵².

Para além destes factores sistémicos, a presença de factores de crescimento locais, produzidos pelos próprios osteoblastos, podem estimular a formação óssea. A família dos TGF- β é representada no tecido ósseo pelo TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 ³¹. Estes são sintetizados pelo osteoblasto, sob a forma de precursores inactivos³¹. A concentração lo-

cal de TGF- β é regulada por hormonas como a PTH e os estrogénios e ainda pelas proteases existentes na membrana ondulada dos osteoclastos, que clivam a forma latente inactiva⁵³. Os TGF- β estimulam a proliferação e a diferenciação dos precursores dos osteoblastos e estimulam a síntese de proteínas da matriz pelo osteoblasto maduro⁵³. Deste modo, os TGF- β estimulam a formação óssea e intervêm também no processo de interacção entre a formação e a reabsorção óssea. O TGF- β que é libertado durante a reabsorção, participa na apoptose dos osteoclastos, constituindo um sinal para o fim da reabsorção e recruta osteoblastos para a lacuna de reabsorção, o que permite reiniciar o processo de formação⁵⁴. Outros membros da família do TGF- β , muito importantes como indutores da formação óssea, são as proteínas morfogénicas ósseas, sobretudo as BMP numeradas de 2 a 8, que estruturalmente são muito semelhantes aos TGF- β_1 e TGF- β_2 ⁵⁵. As BMP actuam em receptores diferentes mas com acções muito semelhantes ao TGF- β , sendo potentes indutores da diferenciação osteoblástica⁵⁶. Actuam aumentando a expressão do factor de transcrição Cbfa1 específico do osteoblasto, que, como vimos, controla a expressão de diversos genes que codificam as proteínas da matriz. Outros factores importantes na regulação óssea são o IGF-1 e IGF-2, o *platelet derived growth factor* (PDGF), o *fibroblast growth factor* (FGF)-1 e o FGF-2^{57,58,59}. Todos estes factores são produzidos pelos osteoblastos e actuam no microambiente ósseo, estimulando a proliferação e a diferenciação dos precursores osteoblásticos ou aumentando a capacidade de síntese dos osteoblastos maduros.

Mas a remodelação óssea depende da acção integrada e acoplada dos osteoblastos que formam osso e dos osteoclastos que o reabsorvem⁶⁰. Os osteoblastos além de sintetizarem e efectuarem a deposição de proteínas da matriz extra-celular óssea, são responsáveis pela síntese e secreção de moléculas que iniciam e controlam a diferenciação dos osteoclastos⁶¹.

A remodelação óssea, que resulta do balanço entre a formação e a reabsorção ósseas, decorre ao longo de toda a vida e é uma função essencial do osso que assegura o equilíbrio do metabolismo do cálcio e do fósforo e também a reparação de microdanos do osso.

Os osteoclastos, células fundamentais no processo de reabsorção óssea, são derivados de células hematopoiéticas da linhagem monócito-ma-

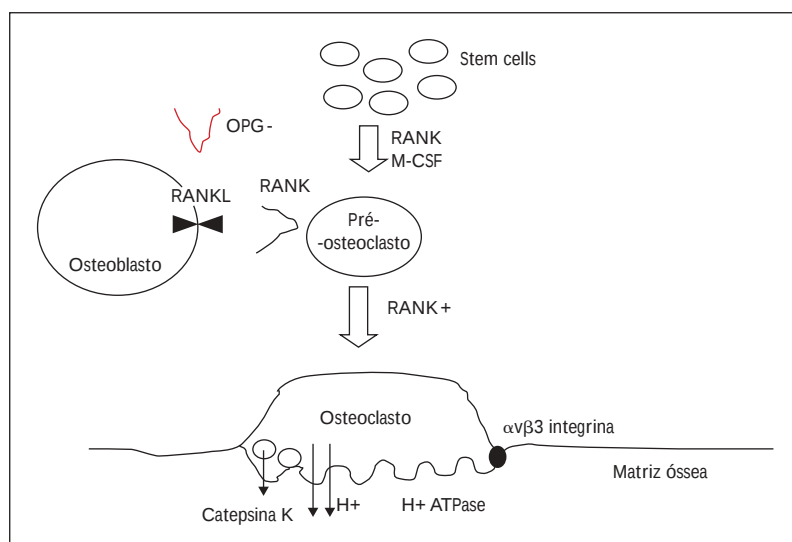


Figura 2. Mecanismos reguladores da diferenciação e actividade dos osteoclastos. OPG – osteoprotegerina; RANK – receptor de activação do factor nuclear κB ; RANKL – RANK ligando; MCSF – *macrophage colony stimulating factor*.

crofágica⁶¹. A regulação da osteoclastogénese (diferenciação do macrófago em osteoclasto) depende da presença de osteoblastos⁶² e é modulada pelo factor de estimulação das colónias de macrófagos (*macrophage colony stimulating factor* - MCSF) e pelo ligando do receptor de activação do factor nuclear κB (NF- κB), RANKL⁶³. Este liga-se ao receptor RANK da família do factor de necrose tumoral α (*tumour necrosis factor* – TNF), localizado na membrana do osteoclasto⁶¹. A osteoprotegerina (OPG) é uma proteína solúvel que impede a ligação do RANKL ao RANK, inibindo assim a osteoclastogénese^{64,65}. O RANKL é um factor diferenciador dos osteoclastos, secretado pelas células do estroma e pelos osteoblastos, com localização transmembranar⁶⁶. Também é expresso em abundância nos linfócitos T activados⁶⁷. Estes podem despoletar a osteoclastogénese e provavelmente assumem um papel importante na destruição articular da artrite reumatóide⁶⁸. Os osteoclastos e os seus precursores possuem receptores RANK. A OPG é um receptor solúvel com alta afinidade para o RANKL e que compete com o RANK na ligação deste com o RANKL⁶⁴ (Fig. 2). A administração de OPG suprime a osteoclastogénese no rato. É o balanço entre a expressão do estimulador da osteoclastogénese RANKL e do receptor solúvel inibidor OPG, que determina a quantidade de osso reabsorvido⁶¹. Pode-se induzir osteoclastogénese *in vitro* com macrófagos, M-CSF e RANKL⁶³. O número de os-

teoclastos pode ser modulado variando a concentração destas moléculas. Os agentes que induzem a expressão de M-CSF causam proliferação dos precursores dos osteoclastos; o RANKL estimula o *pool* dos precursores expandidos pelo M-CSF a transformarem-se no fenotipo osteoclástico. A diferenciação dos osteoclastos é principalmente regulada pelo M-CSF, RANKL e OPG. Alterações neste sistema podem conduzir a desequilíbrios na remodelação do osso⁶⁹.

As células do estroma e os osteoblastos são os alvos da maioria dos agentes osteoclastogénicos que exercem o seu efeito aumentando a expressão do RANKL⁷⁰. A PTH, por

exemplo, induz osteoclastogénese, sem que os osteoclastos possuam receptores de alta afinidade para esta hormona⁷¹. A PTH interage com receptores dos osteoblastos e de algumas células estromais que produzem RANKL⁷². A 1,25OH₂ vitamina D₃ também induz a expressão do RANKL⁷³. Citocinas como as interleucinas (IL) -1, IL-6 e TNF α aumentam a reabsorção óssea, modulando-a em parte através do sistema RANK-RANKL^{74,75,76}. É ainda controverso se o TNF α na ausência de RANKL influencia directamente os macrófagos e induz a diferenciação para osteoclastos, mas provavelmente o TNF α só actua na presença de RANKL. A apoiar esta hipótese existem observações, na artrite experimental, em que mesmo na presença de grandes quantidades de TNF α , a administração sistémica de OPG bloqueia a osteoclastogénese⁷⁷. A IL-1, da mesma forma que o TNF α , estimula a expressão de M-CSF pelas células do estroma da medula e este efeito é inibido pelos estrogénios⁷⁵. O aumento dos osteoclastos na OP pós-menopáusia reflecte pelo menos em parte a não inibição da IL-1 pelos estrogénios, com consequente aumento do M-CSF⁷⁸ (Fig. 3).

A reabsorção óssea é um processo constituído por várias etapas. É iniciada pela proliferação de precursores osteoclásticos imaturos, seguida da sua transformação para fenótipo osteoclástico e finalmente da degradação do osso pelas células maduras. O osteoclasto maduro apresenta uma

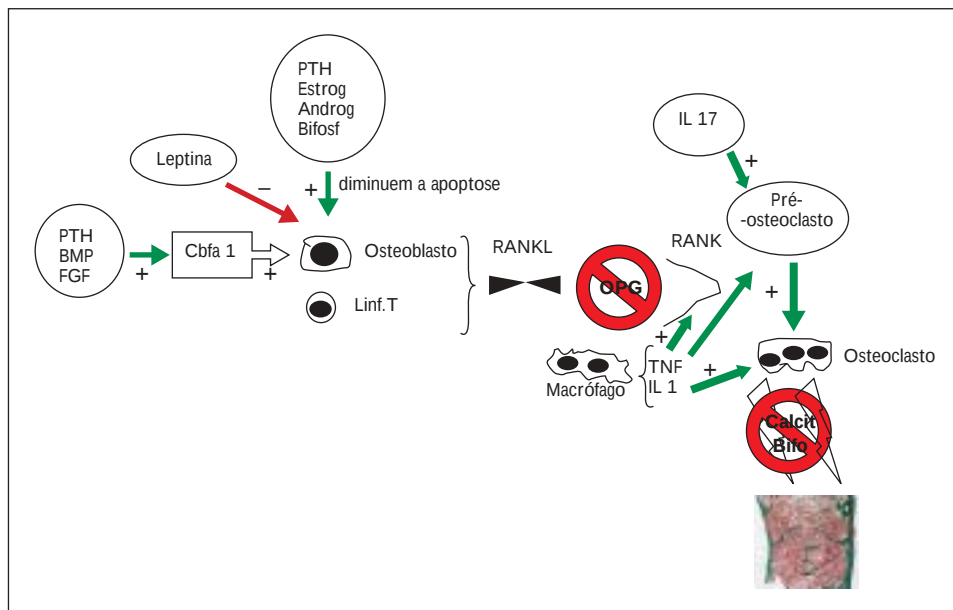


Figura 3. Regulação da remodelação óssea - células e mediadores moleculares.

PTH – hormona paratiroideia; Estrog – estrogêneos; Androg – androgêneos; Bifosf – bifosfonatos; BMP – proteínas morfogênicas do osso; FGF – fibroblast growth factor; Cbfa1 – core binding factor $\alpha 1$; Linf. T – linfócito T; OPG – osteoprotegerina; RANK – receptor de ativação do factor nuclear κB ; RANKL – RANK ligando; TNF – factor de necrose tumoral; Calcit – calcitonina.

morfologia característica. É um macrófago multinucleado especializado que desenvolve um citoesqueleto preparado para estabelecer um microambiente entre a célula e o osso; a degradação da matriz ocorre através de um processo que envolve o transporte de prótons⁷⁹. O osteoclasto tem a capacidade de se polarizar no osso e formar uma membrana ondulada. O complexo da membrana plasmática pregueada justaposto à matriz é o organelo reabsorptivo do osteoclasto e só surge quando a célula está aderente ao osso. Depois de ligado ao osso, o osteoclasto gera um microambiente extracelular entre ele e a superfície óssea. Os podossomas formam-se quando o osteoclasto está imobilizado e preso no osso em degradação e desaparecem após descolamento e mobilização do osteoclasto. O osso, como vimos, é constituído por colagénio tipo I (>90%), proteínas não colagénicas e minerais³⁸. A dissolução da fase inorgânica do osso precede a degradação da matriz. A desmineralização do osso envolve a acidificação do microambiente extracelular isolado, um processo mediado por uma trifosfatase H^+ -adenosina (H^+ -ATPase) vacuolar da membrana ondulada da célula⁷⁹. É provável que uma ou mais subunidades da H^+ -ATPase seja específica do osteoclasto⁸⁰. O

meio ácido mobiliza o mineral ósseo, subsequentemente o componente orgânico desmineralizado é degradado por uma protease lisossômica, a catepsina K⁸¹. Os produtos de degradação óssea são endocitados pelo osteoclasto, transportados e libertados na superfície antireabsorptiva celular⁸².

O ciclo funcional do osteoclasto consiste em episódios de aderência à matriz seguido de descolagem e movimento até novo local de degradação óssea⁶¹. Ainda são pouco conhecidos os sinais que suprimem a reabsorção óssea. O reconhecimento do osso pelos osteoclastos é controlado por integrinas⁸³. A molécula major da ligação é a $\alpha v \beta 3$ integrina que parece também desempenhar um papel na organização do citoesqueleto e na formação dos podossomas^{83,84}. No futuro, as integrinas podem ser um alvo atraente como terapêutica anti-OP⁸⁵.

Após a degradação do osso da qual resulta a formação de uma lacuna de reabsorção, os osteoclastos destacam-se e são substituídos por osteoblastos, que nos joelhos restauram completamente o osso que foi previamente reabsorvido⁸⁶. Nos idosos a quantidade de osso depositada pelos osteoblastos nas lacunas de reabsorção é menor do que a removida pelos osteoclastos⁸⁶.

Em cada momento, a massa óssea resulta do balanço entre o pico de massa óssea obtido no fim da maturação do esqueleto e a taxa de perda óssea posterior⁸⁷. O pico de massa óssea é atingido entre os 20 e os 30 anos e é dependente em cerca de 70 a 80% de factores genéticos⁸⁸. A perda óssea ao longo da vida depende não só de factores genéticos mas também de factores hormonais e ambientais, como está bem demonstrado pela rápida perda de massa óssea, sobretudo ao nível do osso trabecular, que ocorre nos primeiros anos após a menopausa⁸⁹. A carência de estrogénios, é responsável pelo aumento da produção no microambiente ósseo de IL-6, o que activa a osteoclastogénese e, por uma activação de monócitos e macrófagos, que produzem outras citocinas como a IL-1 e o TNF α ⁹⁰. Na osteoporose senil, o mecanismo é um pouco diferente, com a deficiência de cálcio e sobretudo de vitamina D, a assumirem um papel mais determinante. Esta deficiência conduz a um aumento de PTH, com aumento consequente da reabsorção óssea^{91,92}. Por outro lado, nos idosos, a diminuição da produção de factores de crescimento locais, como por exemplo o IGF-1 e o TGF β compromete a actividade osteoblástica, com diminuição da formação óssea, o que se reflecte em osteopénia a nível do osso cortical⁹³. As características do tecido ósseo e as suas propriedades mecânicas alteram-se com a idade porque os mecanismos de construção (síntese de matriz óssea e mineralização subsequente) e de remodelação (o balanço entre a reabsorção óssea e a formação óssea) sofrem uma progressiva degradação. A remodelação é uma função normal do osso e assegura o equilíbrio do metabolismo do cálcio e do fósforo e também a reparação de microdanos do osso. Durante o envelhecimento é depositado menos osso do que aquele que é removido por cada unidade de remodelação (ou unidade básica multicelular, formada pelos osteoclastos, osteoblastos e osteócitos), sofrendo este processo uma marcada aceleração após a menopausa, em que ainda mais osso é removido, a maior velocidade, de um tecido ósseo que já está a perder a sua arquitectura normal⁹⁴.

O balanço ósseo negativo que se gera progressivamente com o envelhecimento e com a menopausa induz perda de massa óssea, redução da espessura da cortical e diminuição da espessura e conectividade das trabéculas ósseas do osso esponjoso⁹⁵. Por outro lado, o osso mais antigo mais distante das superfícies de remodelação e mais mineralizado, acumula progressivamente micro-

danos, que não são reparados, enquanto o osso mais superficial, é substituído por um osso jovem, pouco mineralizado⁹⁵. O resultado de todas estas alterações é a redução da rigidez⁹⁶. Este efeito é parcialmente compensado através da aposição de osso no perióstio, que é mais significativo no homem do que na mulher⁹⁷. Além disso, no homem, o facto do esqueleto ser globalmente maior, permite tolerar uma carga superior, adiando o risco fracturário⁹⁸.

A relevância dos estrogénios no controle da remodelação óssea estende-se também ao homem. A redução da massa óssea no homem está essencialmente associada aos níveis de estrogénios e não aos de testosterona⁹⁹. Embora, isoladamente, a testosterona tenha um efeito anabólico sobre o osso, o efeito combinado dos estrogénios sobre a reabsorção e a formação do osso é mais determinante. Devido a este efeito modesto da testosterona, a perda de osso trabecular, com a idade, no homem, progride de uma forma linear, com o aparecimento de trabéculas mais delgadas⁹⁴. No entanto, a conectividade fica mais preservada do que na mulher, onde a perda de osso é mais determinada pela remoção de osso em cada unidade de remodelação⁹⁴.

Factores de Risco e Factores de Protecção do Osso

Nas mulheres está bem estabelecida a associação entre diversos factores de risco e a OP^{100,101,102,103}: idade avançada, fractura OP prévia, baixo índice de massa corporal (IMC), raça branca ou asiática, antecedentes familiares de fracturas OP, corticoterapia, dieta hiperproteica, ingestão excessiva de álcool e de cafeína, tabagismo, sedentarismo, menopausa precoce, doenças da tiróide, artropatias inflamatórias e terapêutica crónica com anti-convulsivantes e anticoagulantes. Estes factores são de tal forma importantes, que são pesquisados de forma sistemática através de questionários, nos estudos relacionados com OP^{104,105,106}.

Nos homens dispomos de menos dados sobre factores de risco^{107,108,109,110,111} ainda que, muitos, sejam comuns aos encontrados nas mulheres. Nas crianças^{112,113}, as causas secundárias são responsáveis pela maioria dos casos de OP.

A investigação relacionada com o osso tem sido direccionada sobretudo para a osteoporose, evidenciando factores de risco associados, esclare-

cendo a sua fisiopatologia e demonstrando a eficácia de novas terapêuticas. Por este motivo, quando falamos em «protecção óssea», há aspectos que são habitualmente destacados. Um deles baseia-se nos requisitos necessários para se obter um bom pico de massa óssea e esse objectivo passa por um aporte adequado de cálcio durante a infância e adolescência e pela manutenção de exercício físico regular¹¹⁴. Nos idosos, em que a massa óssea e a qualidade do osso estão diminuídas a prevenção de quedas, torna-se um factor essencial de protecção óssea¹¹⁵. Da mesma forma, intervir nos factores de risco modificáveis¹¹⁶, tratar causas de osteoporose secundária e introduzir medidas farmacológicas adequadas são também medidas apontadas como fundamentais para melhorar a saúde do osso.

Mas as evidências sobre factores que se associam a «massa óssea normal ou elevada», funcionando como verdadeiros factores de protecção por oposição aos factores de risco, são mais escassas. Tem sido descrita uma associação entre obesidade e menor perda de massa óssea^{117,118}. Estes dados, ainda que não sejam verificados em todos os estudos, têm sido em parte justificados pela produção periférica de estrogénios nos adipócitos¹¹⁹. Mais recentemente, a identificação de hormonas como a leptina⁴⁸ já referida e a amilina¹²⁰ estabeleceram ligações entre controlo da massa corporal e da massa óssea. A amilina, ao contrário da leptina, parece aumentar a massa óssea¹²¹ ao inibir a reabsorção óssea ao mesmo tempo que regula a absorção de hidratos de carbono, utilização da glicose e síntese lipídica¹²². Relativamente a outras hormonas como a adiponectina¹²³, que também tem sido implicada no controlo do peso corporal, não têm sido descritas associações com a regulação da massa óssea.

Outros dados, mais controversos, estabeleceram uma associação positiva entre osteoartrite e menor incidência de OP¹²⁴, ainda que para alguns autores¹²⁵, este facto se deva apenas a erros na leitura da densitometria óssea, sobretudo a nível da coluna lombar, em que a osteofitose exuberante pode ser erroneamente interpretada como aumento de massa óssea.

O excesso de cafeína e de etanol são factores de risco reconhecidos¹²⁶, mas alguns dados sugerem que o consumo regular de chá¹²⁷ e o consumo ligeiro de álcool¹²⁸, podem ser benéficos para o osso.

Como foi referido atrás, o património genético é determinante da massa óssea do indivíduo e nos

últimos anos, tem-se registado um aumento na investigação dos aspectos genéticos não só da osteoporose, como da determinação de uma boa massa óssea. A OP parece ser uma doença poligénica, em que vários genes parecem estar envolvidos e cuja influência depende da interacção entre eles e factores ambientais, como por exemplo o cálcio da dieta e o status hormonal^{129,130,131}. Mas em 2002, foram publicados dados interessantes, a partir de estudos efectuados numa família com massa óssea elevada, que revelaram uma mutação numa região do cromossoma 11 q12-13¹³². Esta região foi mais tarde identificada, como gene da proteína 5 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein* (LDL) *receptor related protein* 5 (LRP5))^{132,133}. Por oposição, estudos em indivíduos com o síndrome pseudoglioma e osteoporose mostraram também mutações nessa região do cromossoma 11^{134,135}. Ainda não está definido se nessa localização se encontram diversos genes com importância na determinação da massa óssea ou se são alelos diferentes do mesmo gene que apresentam expressões fenotípicas distintas.

Outro dos campos que tem sido alvo de investigação é a regulação genética dos osteoclastos. Estes estudos têm sido efectuados em ratos mutantes que sofrem de osteopetrose, que é um grupo de doenças caracterizado por aumento da massa óssea por disfunção osteoclástica, ao contrário da osteosclerose, que se caracteriza também por um aumento da massa óssea, mas neste caso, por aumento da actividade dos osteoblastos¹³⁶. Os genes mais importantes para a determinação, proliferação, sobrevivência e diferenciação dos osteoclastos são os genes PU.1, M-CSF, RANKL, c-fos e NFκB⁶¹. Após a diferenciação do osteoclasto e desempenhando um papel na capacidade deste se polarizar no osso, intervêm os genes da αvβ3 integrina, c-Src e dos factores associados do receptor TNF (TRAF6). Finalmente a capacidade de reabsorver osso é afectada pelos genes da catepsina K, anidrase carbónica II e H⁺-ATPase⁶¹. A ausência de qualquer um destes genes impede a proliferação, diferenciação ou função dos osteoclastos resultando em osteopetrose¹³⁷.

Relativamente à osteoporose, têm sido publicados estudos contraditórios sobre a importância de polimorfismos de alguns genes, como por exemplo do receptor da vitamina D, estrogénios, receptor sensível ao cálcio (*calcium sensing receptor*), PTH, colagénio (COL) 1A1, IL-1 e IL-6^{138,139}.

Mais recentemente e reconhecendo a importância na fisiopatologia da osteoporose do sistema RANK-RANKL-OPG, tem aumentado o interesse no estudo dos polimorfismos do gene do TNF α . A base para esta investigação tem sido reforçada pelo reconhecimento do papel central do TNF α na fisiopatologia das erosões da artrite reumatóide e a melhoria do equilíbrio reabsorção/formação óssea nos doentes com artrite reumatóide sob terapêutica com antagonistas do TNF α ¹⁴⁰. Na OP há um pequeno número de estudos publicados^{141,142,143,144,145} em que foram avaliadas relações com alguns polimorfismos do TNF, mas em nenhum foram avaliadas potenciais associações destes polimorfismos com massa óssea elevada.

Apesar de muitos aspectos se manter em obscuras, os novos conhecimentos nesta área têm permitido compreender melhor a biologia e função do osteoclasto e o papel dos osteoblastos na diferenciação dos osteoclastos. Actualmente ainda não é possível enumerar de forma simples uma lista de factores protectores do osso, à semelhança do que é efectuado para os factores de risco de osteoporose. Mas a investigação nesta área apresenta-se promissora e provavelmente será cada vez mais direccionada para o estudo da fisiologia do osteoblasto nomeadamente para o controlo do Cbfa1, dos factores que coordenam o aparecimento sequencial de osteoclastos e osteoblastos nos locais de reabsorção óssea como o TGF β , mediadores celulares no processo como citocinas (OPG) e factores de crescimento locais (BMP), hormonas (amilina, estrogénios e PTH) e maior conhecimento de aspectos genéticos, nomeadamente da região do cromossoma 11 q12-13 e do gene LRP5. Estes conhecimentos no futuro poderão ajudar-nos a obter e manter um osso de melhor qualidade, com uma massa óssea que permaneça acima do limiar fracturário e desenvolver terapêuticas capazes de restabelecer o equilíbrio da remodelação óssea.

Referências:

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001; 285(6): 785-95
2. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-50
3. Branco JC. Dimensão e custos da Osteoporose: a realidade portuguesa e inter nacional. Lição de Actualização. FMUNL 2003
4. http://www.osteofound.org/press_centre
5. Araújo D, Pereira J, Barros H. Osteoporose em mulheres portuguesas. Acta Reuma Port 1997; 82: 7-13
6. Silva JAP, Carapito H, Reis P. Diagnóstico densitométrico de osteoporose: critérios de referência na população portuguesa. Acta Reuma Port 1999; 93: 9-18
7. Branco JC, Tavares V, Briosa A, Costa R, Feliciano R, Rola A. Prevalence of osteoporosis in Portugal. Osteoporosis Int 1998; 8 (suppl 3): 191
8. Aroso-Dias A. Epidemiologia da osteoporose. In Osteoporose. Ed Viana Queiroz M. Lidel Lda, Lisboa 1998: 25-39
9. Aroso-Dias A. Epidemiologia da Osteoporose em Portugal: análise comparativa com outros países. Acta Reuma Port 2000; 97: 21-31
10. Leitão R. Epidemiologia. In Guia prático sobre osteoporose vol 2. Ed Aventis. Pharmaceutical Communications Company. The Netherlands 2001: 3-28
11. Aroso-Dias A. Osteoporose – epidemiologia e factores de risco. In Reumatologia, vol 3. Ed Viana Queiroz M. Lidel Lda, Lisboa 2002: 115-25
12. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. J Bone Miner Res 1997; 12(11): 1883-94
13. Chen Z, Maricic M, Lund P, Tesser J, Gluck O. How the new Hologic hip normal reference values affect the densitometric diagnosis of osteoporosis. Osteoporosis Int 1998; 8(5): 423-7
14. Matos ACA, Tavares V, Branco JC et al. Epidemiology of hip fractures in the Western region of Lisbon. In Osteoporosis Proceedings. Eds Christiansen C, Overgaard. Osteopress Aps, Copenhagen 1990: 168-70
15. Aroso-Dias A, Ferreira F, Quintal A, Afonso C, Vaz C, Lopes Vaz A. A epidemiologia e custos das fracturas osteoporóticas em Portugal. Rev Port Reumatol 1990; 1: 26-35
16. Rodrigues M, Branco JC, Menezes V et al. Hip fractures. Influence of calcium levels in drinkable water. In Osteoporosis Proceedings. Eds Christiansen C, Overgaard. Osteopress Aps, Copenhagen 1990: 175-6
17. Osteoporosis in the European Community: A call to action. An audit of policy developments since 1998. International Osteoporosis Foundation, Lyon, France, 2000: 28-29
18. Bonar SK, Tinetti ME, Speechley M, Cooney LM. Factors associated with short-term versus long-term skilled nursing facility placement among community-living hip fracture patients. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 1139-44
19. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1010-7
20. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporosis Int. 2003; 14(1): 19-26
21. Falch JA, Ilebekk A, Slungaard U. Epidemiology of hip

- fractures in Norway. *Acta Orthop Scand* 1985; 56(1): 12-6
22. Elffors I, Allander E, Kanis JA et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1994; 4(5): 253-63
 23. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7(5): 407-13
 24. Mellors RC. Bone. http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/Skeletal/Bone_01.html
 25. Parfitt AM. The contribution of bone histology to understanding the pathogenesis and improving the management of osteoporosis. *Clin Invest Med* 1982; 5(2-3): 163-7
 26. Kanis JA. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In *Osteoporosis*. Ed John A Kanis. Blackwell Science. Oxford 1994: 22-55
 27. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone* 1987; 8 Suppl 1: S1-8
 28. Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, Pumo BS, Frame B. Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3',5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61(2): 285-90
 29. Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In *Bone Histomorphometry, techniques and interpretation*. Ed R Recker. CRC Press 1983. Boca Raton: 143-223
 30. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2142-51
 31. Kamel S, Durand G. Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux déséquilibres pathologiques. In *Biochimie pathologique – aspects moléculaires et cellulaires*. Edited by Delattre, Durand and Jardillier. Paris. Flammarion 2003: 221-38
 32. Ducy P, Desbois C, Boyce B et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382(6590): 448-52
 33. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89 (5): 747-54
 34. Ducy P, Schinke T, Karsenty. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-4
 35. Thomas T, Lafage-Proust MH. Contribution of genetically modified mouse models to the elucidation of bone physiology. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66(12): 728-35
 36. Goldberg D, Polly P, Eisman JA, Morrison NA. Identification of an osteocalcin gene promoter sequence that binds AP1. *J Cell Biochem* 1996; 60(4): 447-57
 37. Zhang K, Chen J, Wang M, Wang C, Li G, Zheng Z, Zhao R. The expression of insulin-like growth factor-I mRNA and polypeptide in rat osteoblasts with exposure to parathyroid hormone. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116 (12): 1916-22
 38. Herring GM. A comparison of bone matrix and tendon with particular reference to glycoprotein content. *Biochem J* 1976; 159(3): 749-55
 39. Farley JR, Baylink DJ. Skeletal alkaline phosphatase activity as a bone formation index in vitro. *Metabolism* 1986; 35(6): 563-71
 40. Tozum TE, Oppenlander ME, Koh-Paige AJ, Robins DM, McCauley LK. Effects of sex steroid receptor specificity in the regulation of skeletal metabolism. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(1): 60-70
 41. Neidlinger-Wilke C, Salla I, Claes L et al. Human osteoblasts from younger normal and osteoporotic donors show differences in proliferation and TGF beta-release in response to cyclic strain. *J Biomech* 1995; 28(12): 1411-8
 42. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Nuotio I, Leino A, Viikari J. A 1-year prospective study on the relationship between physical activity, markers of bone metabolism, and bone acquisition in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3726-32
 43. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-41
 44. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, Baylink DJ, Mohan S. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology* 2001; 142(10): 4349-56
 45. Roux C, Orcel P. Steroid induced osteoporosis: prevention and treatment. *Rev Med Interne* 2003; 24(6): 384-8
 46. Sher LB, Woitge HW, Adams DJ, Gronowicz GA, Krozowski Z, Harrison JR, Kream BE. Transgenic expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in osteoblasts reveals an anabolic role for endogenous glucocorticoids in bone. *Endocrinology* 2004; 145(2): 922-9
 47. van Beek JP, Guan H, Julian L, Yang K. Glucocorticoids stimulate the expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in cultured human placental trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5614-21
 48. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32
 49. Ducy P, Amling M, Takeda S et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207
 50. Tritos N, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-9
 51. Marie P. Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for IGF-I and TGF-beta. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64(1): 44-53
 52. Geusens PP, Boonen S. Osteoporosis and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Horm Res* 2002; 58 Suppl 3: 49-55
 53. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-11
 54. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic

- regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37
55. Cheng H, Jiang W, Phillips FM et al. Osteogenic activity of the four teen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(8): 1544-52
 56. Wan M, Cao X. BMP signaling in skeletal development. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(3): 651-7
 57. Vladimirov BS, Dimitrov SA. Growth factors - importance and possibilities for enhancement of the healing process in bone fractures. *Folia Med (Plovdiv)* 2004; 46(2): 11-7
 58. Chaudhary LR, Hofmeister AM, Hruska KA. Differential growth factor control of bone formation through osteoprogenitor differentiation. *Bone* 2004; 34(3): 402-11
 59. Mott DA, Mailhot J, Cuenin MF, Sharawy M, Borke J. Enhancement of osteoblast proliferation in vitro by selective enrichment of demineralized freeze-dried bone allograft with specific growth factors. *J Oral Implantol* 2002; 28(2): 57-66
 60. Canhão H. Osteoporose – fisiopatologia. In: Reumatologia, vol 3. Ed Viana Queiroz M. Lidel Lda, Lisboa 2002: 126-9
 61. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8
 62. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7260-4
 63. Karst M, Gorny G, Galvin RJ, Oursler MJ. Roles of stromal cell RANKL, OPG, and M-CSF expression in biphasic TGF-beta regulation of osteoclast differentiation. *J Cell Physiol* 2004; 200(1): 99-106
 64. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93 (2): 165-76
 65. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140 (10): 4382-9
 66. Udagawa N, Takahashi N, Jimi E et al. Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not macrophage colony-stimulating factor: receptor activator of NF-kappa B ligand. *Bone* 1999; 25(5): 517-23
 67. Vanderborght A, Linsen L, Thewissen M, Geusens P, Raus J, Stinissen P. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 2004; 31(8): 1483-90
 68. Gravallese EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (10): 2143-51
 69. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140 (9): 4367-70
 70. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(3): 268-75
 71. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Athanasou NA. Isolation of human osteoclasts for *med in vitro*: hormonal effects on the bone-resorbing activity of human osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 2002; 71(6): 539-46
 72. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonuclear acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999; 140 (8): 3552-61
 73. Thomas GP, Baker SU, Eisman JA, Gardiner EM. Changing RANKL/OPG mRNA expression in differentiating murine primary osteoblasts. *J Endocrinol* 2001; 170(2): 451-60
 74. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999; 25 (3): 255-9
 75. Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayoshi A, Pacifici R. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *J Biol Chem* 1996; 271 (46): 28890-7
 76. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 2032-42
 77. Saidenberg-Kermanach N, Corrado A, Lemeiter D, deVernejoul MC, Boissier MC, Cohen-Solal ME. TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone* 2004; 35(5): 1200-7
 78. Kimble RB, Kitazawa R, Vannice JL, Pacifici R. Persistent bone-sparing effect of interleukin-1 receptor antagonist: a hypothesis on the role of IL-1 in ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int* 1994; 55(4): 260-5
 79. Smith AN, Jouret F, Bord S et al. Vacuolar H+-ATPase d2 subunit: molecular characterization, developmental regulation, and localization to specialized proton pumps in kidney and bone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5): 1245-56
 80. Li YP, Chen W, Liang Y, Li E, Sashchenko P. ATP6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat Genet* 1999; 23(4): 447-51
 81. Gowen M. Inhibition of cathepsin K: a novel approach to antiresorptive therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6(9): 1199-202
 82. Stenbeck G, Horton MA. Endocytic trafficking in

- actively resorbing osteoclasts. *J Cell Sci* 2004; 117 (Pt 6): 827-36
83. Faccio R, Grano M, Colucci S, Zallone AZ, Quaranta V, Pelletier AJ. Activation of α v β 3 integrin on human osteoclast-like cells stimulates adhesion and migration in response to osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249(2): 522-5
 84. McHugh KP, Hodivala-Dilke K, Zheng MH et al. Mice lacking β 3 integrins are osteosclerotic because of dysfunctional osteoclasts. *J Clin Invest* 2000; 105(4): 433-40
 85. Yamamoto M, Fisher JE, Gentile M et al. The integrin ligand echistatin prevents bone loss in ovariectomized mice and rats. *Endocrinology* 1998; 139(3): 1411-9
 86. Compston JE, Rosen CJ. Introduction. In *Osteoporosis*. 2nd Ed. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford: Health Press. 1999: 5-9
 87. Seeman E. Reduced bone density in women with fractures: contribution of low peak bone density and rapid bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl 1: 15-25
 88. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1): 39-63
 89. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359(9322): 2018-26
 90. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11(8): 1043-51
 91. Kenny AM, Prestwood KM. Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(3): 569-91
 92. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 477-501
 93. Riggs BL. Endocrine causes of age-related bone loss and osteoporosis. *Novartis Found Symp.* 2002; 242: 247-59; discussion 260-4
 94. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-50.
 95. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95(5): 2142-51
 96. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1): 25-38
 97. Seeman E. During aging, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(4): 205-8
 98. Duan Y, Turner CH, Kim BT, Seeman E. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2267-75
 99. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106: 1553-60
 100. Seeman E, Hopper JL, Bach LA et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-8
 101. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus in bone mineral density of the radius, hip and spine, in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1247-50
 102. Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH. Osteoporosis. In *Rheumatology*. Edited by Klippel JH and Dieppe PA. London. 2nd ed. 1998: 36.1-36.10
 103. Compston JE, Rosen CJ. Pathophysiology. In *Osteoporosis*. 2nd Ed. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford: Health Press. 1999: 10-8
 104. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Questionário para identificação de factores de risco de osteoporose. *Acta Reuma Port* 2004; 29: 63-9
 105. Gouveia A, Corte-Real S, Jorge S, Gaspar T, Canhão H, Queiroz MV. Avaliação dos factores de risco de osteoporose em jovens e em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. *Rev FML* 2004; 9(3): 169-73
 106. Canhão H, Fonseca JE, Resende C et al. Osteoporosis awareness among both gender Portuguese young adults and adults over 50 years. *Osteopor Int* 2002; 13 (suppl 1): S90
 107. Costa Dias F, Fonseca JE, Canhão H, Resende C, Pereira Silva JA, Queiroz MV. Effect of classical osteoporotic risk factors on bone mineral density in a young male population. *Osteopor Int* 2002; 13 (suppl 1): S88
 108. Yeh SS, Phanumas D, Hafner A, Schuster MW. Risk factors for osteoporosis in a subgroup of elderly men in a Veterans Administration nursing home. *J Invest Med* 2002; 50(6): 452-7
 109. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167(5): 1952-6
 110. Ferreira R, Canhão H, Costa L, Branco JC, Barros H. Determinants of bone quantitative ultrasound parameters in an adult Portuguese population. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl III): 546-7
 111. Pereira Silva JA, Costa Dias F, Fonseca JE, Canhão H, Resende C, Viana Queiroz M. Low bone mineral density in professional scuba divers. *Clin Rheumatol* 2004; 23(1): 19-20
 112. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Diagnóstico e terapêutica da osteoporose na idade pediátrica. *Acta Med Port* 2004; 17: 385-90
 113. Castelão W, Canhão H, Resende C et al. Corticotherapy and bone mineral density in Portuguese children with juvenile systemic lupus erythematosus. *Osteopor Int* 2002; 13 (suppl 1): S140
 114. Zhu K, Du X, Greenfield H et al. Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr* 2004; 92(6): 985-93
 115. McClung BL. Using osteoporosis management to reduce fractures in elderly women. *Nurse Pract* 1999; 24(3): 26-7
 116. Canhão H, Viana Queiroz M. Evaluation of modifiable osteoporosis risk factors in Portuguese healthy individuals. *Ann Rheum Dis* 2003; 63 (suppl 1):

- SP135
117. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567-73
118. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 683-6
119. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(11): 1027-32
120. Pittner RA, Albrandt K, Beaumont K et al. Molecular physiology of amylin. *J Cell Biochem* 1994; 55 Suppl: 19-28
121. Dacquin R, Davey RA, Laplace C et al. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004; 164(4): 509-14
122. Cornish J, Callon KE, King AR, Cooper GJ, Reid IR. Systemic administration of amylin increases bone mass, linear growth, and adiposity in adult male mice. *Am J Physiol* 1998; 275(4 Pt 1): E694-9
123. Staiger H, Haring HU. Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(2): 67-79
124. Stewart A, Black AJ. Bone mineral density in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12 (5):464-7
125. Sambrook P, Naganathan V. What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(4): 695-710
126. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767-73
127. Hegarty VM, May HM, Khaw KT. Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (4): 1003-7
128. Goldberg DM, Slemmons GJ, Levesque M. Moderate alcohol consumption: the gentle face of J. *Clin Biochem* 1999; 32 (7): 505-18
129. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(3): 303-26
130. Recker RR, Deng HW. Role of genetics in osteoporosis. *Endocrine* 2002; 17(1): 55-66
131. Brown MA, Houghton MA, Grant SF, Gunnell AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res* 2001; 16(4): 758-64
132. Boyden LM, Mao J, Belsky J et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002; 346(20): 1513-21
133. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 2002; 70(1): 11-9
134. Gong Y, Slee RB, Fukui N, Rawadi G et al. The Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107(4): 513-23
135. Gong Y, Vakkula M, Boon L et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996; 59(1): 146-51
136. Helfrich MH. Osteoclast diseases. *Microsc Res Tech* 2003; 61(6): 514-32
137. Felix R, Hofstetter W, Cecchini MG. Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(2): 143-56
138. Zajickova K, Zofkova I. Osteoporosis: genetic analysis of multifactorial disease. *Endocr Regul* 2003; 37(1): 31-44
139. Recker RR. Genetic research in osteoporosis: Where are we? Where should we go next? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(1): 86-90
140. Hermann J, Mueller T, Fahrleitner A, Dimai HP. Early onset and effective inhibition of bone resorption in patients with rheumatoid arthritis treated with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 473-6
141. Ota N, Nakajima T, Ezura Y et al. Association of a single nucleotide variant in the human tumour necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density. *Ann Hum Biol* 2002; 29(5): 550-8
142. Fontova R, Gutierrez C, Vendrell J et al. Bone mineral mass is associated with interleukin 1 receptor autoantigen and TNF-alpha gene polymorphisms in postmenopausal Mediterranean women. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(8): 684-90
143. Ota N, Hunt SC, Nakajima T et al. Linkage of human tumor necrosis factor-alpha to human osteoporosis by sib pair analysis. *Genes Immun* 2000; 1(4): 260-4
144. Chen HY, Chen WC, Hsu CM, Tsai FJ, Tsai CH. Tumor necrosis factor alpha, CYP 17, urokinase, and interleukin 10 gene polymorphisms in postmenopausal women: correlation to bone mineral density and susceptibility to osteoporosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 May 28; [Epub ahead of print]
145. Furuta I, Kobayashi N, Fujino T et al. Bone mineral density of the lumbar spine is associated with TNF gene polymorphisms in early postmenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(6): 509-15

Endereço para correspondência:

Dra. Helena Canhão
Serviço de Reumatologia, P7
Hospital de Santa Maria
Av Egas Moniz
1600 Lisboa
E-mail: helenacanhao@netcabo.pt

ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS
NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA
DE DOENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO

Maria José Santos
Ana Cordeiro
Ana Lemos
J. Canas da Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta
Laboratório de Imunologia, Serviço de Patologia Clínica
do Hospital Garcia de Orta

RESUMO

Objectivos: Estabelecer a prevalência e significado clínico dos anticorpos antifosfolípidos (AFL) numa população portuguesa de doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).

Material e métodos: Em 105 doentes com LES determinámos a presença de anticoagulante lúpico (LAC), doseámos os anticorpos anti-cardiolipina (aCL) IgG e IgM e anti-β2-glicoproteína I IgG (anti-β2-GPI). Os dados demográficos e clínicos foram obtidos de forma retrospectiva a partir da revisão dos processos.

Resultados: Trinta e oito doentes (36,2%) tiveram pelo menos uma determinação positiva de AFL. A prevalência de LAC, aCL IgG, aCL IgM e anti-β2-GPI IgG foi de 17,1%, 32,4%, 8,6% e 25% respectivamente. Trinta e dois (84,2%) destes doentes tiveram manifestações clínicas relacionadas com os AFL, metade dos quais preenchia critérios para Síndrome Antifosfolipídica secundária (SAFL). Em 13 (34%) doentes ocorreram fenómenos trombóticos. Outras manifestações frequentes foram a valvulopatia cardíaca (51,4%), trombocitopenia (36,8%), anemia hemolítica (23,7%), enxaqueca (21%), HTA (21%), *livedo reticularis* (13,2%) e convulsões (10,5%). Vinte e cinco mulheres tiveram 64 gravidezes, das quais resultaram 33 nascidos vivos, 10 abortos espontâneos, 17 mortes fetais e 4 interrupções voluntárias da gravidez.

Conclusão: Nesta população de doentes com LES os anticorpos aCL da classe IgG foram os mais frequentemente detectados. A maioria dos doentes com AFL apresentou diversas manifestações clínicas relacionadas com esses autoanticorpos. A taxa de sucesso da gravidez foi inferior aos dados da literatura.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Antifosfolípidos; Anticoagulante lúpico; Anticardiolipina; Anti-β2-glicoproteína I.

ABSTRACT

Aims: To establish the prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies (APL) in a cohort of Portuguese patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

Material and methods: Lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipin IgG and IgM antibodies (aCL) and IgG anti-β2-glycoprotein I antibodies (anti-β2-GPI) were measured in 105 consecutive patients with SLE. Demographic and clinical data were obtained retrospectively from chart review.

Results: Thirty-eight patients (36,2%) had at least one positive determination of APL. The prevalence of LAC, aCL IgG, aCL IgM and anti-β2-GPI IgG was 17,1%, 32,4%, 8,6% and 25% respectively. Thirty-two patients (84,2%) had clinical manifestations related to APL, half of them met criteria for secondary Antiphospholipid Syndrome (APS). Thirteen patients (34%) experienced thrombotic events. Other common clinical manifestations were heart valve disease (51,4%), thrombocytopenia (36,8%), haemolytic anaemia (23,7%), migraine (21%), hypertension (21%), *livedo reticularis* (13,2%) and seizures (10,5%). Twenty-five women had 64 pregnancies that resulted in 33 live births, 10 spontaneous abortions, 17 foetal deaths and 4 therapeutic abortions.

Conclusion: In this SLE population IgG aCL antibodies were the most prevalent. The majority of patients with APL presented a wide variety of clinical manifestations related to these autoantibodies. The rate of live births in our cohort was lower than reported in the literature.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Antiphospholipid antibodies; Lupus anticoagulant; Anticardiolipin; Anti-β2-glycoprotein I.

ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Maria José Santos*, Ana Cordeiro**,
Ana Lemos***, J. Canas da Silva****

Introdução

Os Anticorpos Antifosfolípidos (AFL) são um grupo heterogéneo de auto-anticorpos que inclui o anti-coagulante lúpico (LAC), os anticorpos anti-cardiolipina (aCL) e anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2-GPI), entre outros. Estes anticorpos podem surgir na Síndrome Antifosfolípídica (SAFL) primária, isto é, sem evidência de outra patologia associada, ou estar associados a outra doença autoimune, nomeadamente ao Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).

Os estudos epidemiológicos mostram algumas diferenças etno-geográficas no que respeita à prevalência e tipo mais frequente de AFL, assim como nas suas manifestações clínicas¹. Em estudos retrospectivos a frequência de LAC e de aCL nos doentes com LES varia entre 6-51% e 22-61% respectivamente². Os estudos transversais mais recentes também mostram resultados diferentes consoante a população estudada^{3,4}. Estas discrepâncias têm sido atribuídas a diferenças na sensibilidade e standardização dos testes laboratoriais usados, a enviesamentos na selecção dos doentes e a diferenças ambientais ou genéticas entre as populações estudadas¹⁻⁴.

Em Portugal são pouco conhecidos os contornos deste problema, nomeadamente as características demográficas da população afectada, as principais formas de apresentação clínica, tanto no que respeita à patologia trombótica como obstétrica, bem como o tipo de AFL presentes.

O objectivo do presente trabalho foi determinar,

no mesmo laboratório, a presença da LAC, aCL e anti- β 2-GPI numa população portuguesa de doentes com LES e descrever as características clínicas e laboratoriais dos doentes com AFL positivos.

Material e métodos

Doentes

Foram incluídos doentes não seleccionados seguidos de forma regular na consulta de reumatologia do Hospital Garcia de Orta (HGO) entre 1991 e 2005, com um período de seguimento superior a 6 meses e que cumpriam os critérios revistos do *American College of Rheumatology* (ACR) para a classificação de LES⁵.

Variáveis clínicas

Através da consulta dos processos clínicos foram recolhidos retrospectivamente dados demográficos, manifestações clínicas e terapêuticas efectuadas. Os dados demográficos incluiram sexo, raça, idade do diagnóstico e duração do LES. As variáveis clínicas pesquisadas foram as seguintes: fenómenos trombóticos, citopenias, enxaqueca, convulsões, valvulopatia cardíaca, *livedo reticularis*, hipertensão arterial (HTA) e história obstétrica – nº de gravidezes, nascidos vivos, interrupções voluntárias da gravidez (IVG), abortos espontâneos, mortes fetais, partos prematuros e pré-eclâmpsia. O aborto espontâneo foi definido como gravidez terminada antes da 10ª semana sem causa obstétrica aparente, a morte fetal como morte de feto morfológicamente normal com 10 ou mais semanas de gestação, a prematuridade como parto ocorrido antes da 34ª semana e a pré-eclâmpsia pelo aparecimento de proteinúria superior a 3g/dia e hipertensão arterial após as 20 semanas de gestação nas doentes previamente normotensas e sem proteinúria.

* Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

**Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

***Assistente Hospitalar de Patologia Clínica, Laboratório de Imunologia, Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta

****Chefe de Serviço de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

Estudos laboratoriais

A determinação de anticorpos anticardiolipina (aCL) e anticoagulante lúpico (LAC) foi efectuada pelo menos uma vez em todos os doentes. O doseamento dos anticorpos anti- β 2-glicoproteína I, por motivos de disponibilidade da técnica só mais recente, foi realizado apenas num subgrupo de 32 doentes. Na presença de um resultado positivo para qualquer AFL, a análise foi repetida numa segunda amostra, com um intervalo de tempo superior a 6 semanas.

A determinação de anticorpos anticardiolipina da classe IgG e IgM foi feita por imunoensaio enzimático «Microplate Autoimmune Anticardiolipin IgG and IgM, BioRad Laboratories». Foram consideradas positivas para aCL IgG com título baixo as amostras com valores entre 15 e 24 unidades GPL, com título médio as amostras com valores entre 25 e 60 GPL e com título elevado os valores superiores a 60 unidades GPL. Os aCL da classe IgM foram considerados positivos fracos entre 10 e 20 unidades MPL, com título médio entre 21 e 40 unidades MPL e com título elevado os valores superiores a 40 unidades MPL. Os anticorpos anti- β 2-glicoproteína I da classe IgG foram determinados pelo método ELISA e o resultado expresso de forma qualitativa em positivo ou negativo.

O *screening* para o anticoagulante lúpico (LA) foi feito através do prolongamento de um dos testes de coagulação dependentes dos fosfolípidos (aPTT, teste de Russell ou tempo de caolino) que não normalizava com a adição de plasma normal na proporção de 1:1. O teste confirmativo consistiu na normalização da coagulação após adição de excesso de fosfolípidos sob a forma de fosfolípidos

hexagonais.

Análise estatística

Os dados foram introduzidos numa base criada para o efeito e comparadas as características dos doentes AFL positivos com os doentes AFL negativos, utilizando o *software* StatView. As diferenças entre as médias foram analisadas pelo teste T de Student. O chi-quadrado ou o teste exacto de Fisher, se apropriado, foi utilizado na comparação de proporções. O valor de $p < 0,05$ considerou-se estatisticamente significativo.

Resultados

Características demográficas

Foram avaliados 105 doentes com diagnóstico de LES, 96 (91,5%) eram do sexo feminino e 9 (8,5%) do sexo masculino, maioritariamente caucásicos (87,6%). A média de idade de início do LES foi de $36,2 \pm 15,6$ anos e a duração média da doença de $7,9 \pm 7,5$ anos. Trinta e oito doentes (36,2%) tiveram pelo menos uma determinação positiva de AFL. As características demográficas dos doentes com AFL positivos eram sobreponíveis às dos doentes com AFL negativos e estão resumidas no Quadro 1.

Caracterização dos AFL

A prevalência de AFL na população estudada foi de 36,2% (Quadro 2). Em 29 doentes (27,6%) a determinação de AFL foi repetidamente positiva. Trinta e sete doentes tinham anticorpos aCL (35,2%). O isotipo mais comum foi o IgG que estava presente isoladamente em 28 doentes, 7 tinham an-

Quadro 1. Características demográficas dos doentes estudados

	LES total (n=105)	AFL negativos (n=67)	AFL positivos (n=38)
Sexo feminino	96 (91,5%)	60 (89,6%)	36 (94,7%) ^a
masculino	9 (8,5%)	7 (10,4%)	2 (5,3%) ^a
Raça caucásica	92 (87,6%)	58 (86,6%)	34 (89,5%) ^a
negra	13 (12,4%)	9 (13,4%)	4 (10,5%) ^a
Idade de início (anos)*	$36,2 \pm 15,6$ (2-69)	$38,3 \pm 15,5$ (2-69)	$31,4 \pm 14,9$ (11-69) ^a
Idade actual (anos)*	$44,2 \pm 15,4$ (14-73)	$46,7 \pm 15,6$ (14-73)	$40,4 \pm 14,5$ (17-70) ^a
Duração da doença (anos)*	$7,9 \pm 7,5$ (0,7-33)	$7 \pm 6,1$ (0,7-33)	$9,1 \pm 8,6$ (1-29) ^a
Seguimento na consulta (anos)*	$3,8 \pm 3,1$ (0,5-14)	$3,2 \pm 2,7$ (0,5-14)	$4,8 \pm 3,4$ (0,6-12) ^a

LES=Lúpus Eritematoso Sistémico; AFL= anticorpos antifosfolípidos

*média±desvio padrão (limites); ^adiferenças estatisticamente não significativas

Quadro 2. Prevalência e características dos AFL nos doentes com LES (n=105)

Presença de qualquer AFL	38 (36,2%)	
LAC	18 (17,1%)	
aCL	37 (35,2%)	
	aCL IgG	aCL IgM
	35 (33,3%)	9 (8,6%)
título elevado	8	4
título médio	17	2
título baixo	10	3
Anti-β2-GPI	8/32 (25%)	
LAC+/aCL IgG+	17 (16,2%)	
LAC+/aCL IgM+	3 (2,8%)	
LAC+/aCL -	1 (1%)	
LAC-/aCL IgG+	18 (17,1%)	
LAC-/aCL IgM+	5 (4,8%)	
LAC-/aCL -	67 (63,8%)	

AFL= anticorpos antifosfolípidos; LAC=anticoagulante lúpico; aCL=anticardiolipina; anti-β2-GPI=anti-β2-glicoproteína I

ticorpos da classe IgG e IgM e 2 apenas IgM. A maioria dos doentes tinha aCL em título médio ou alto. O LAC foi positivo em 17,1% dos doentes com LES. Dos 18 doentes com LAC positivo, 17 eram também positivos para aCL IgG. Apenas um doente com LAC não tinha anticorpos aCL no sor. Dos 32 doentes em que foi testada a presença de anticorpos anti-β2GPI IgG, 25% foram positivos.

Quadro 3. Manifestações clínicas associadas aos anticorpos antifosfolípidos

	AFL positivos (n=38)	AFL negativos (n=67)
Tromboses (total)	13 (34%)	8 (11,9%)**
Tromboses venosas ^a	6 (15,8%)	5 (7,5%)
Tromboses arteriais ^b	4 (10,5%)	3 (4,5%)
Tromboses venosas ^a + arteriais ^b	3 (7,9%)	0
Trombocitopenia	14 (36,8%)	8 (11,9%)**
Anemia hemolítica	9 (23,7%)	5 (7,5%)*
Valvulopatia cardíaca	18/35 (51,4%)	6/37 (16,2%)**
Enxaqueca	8 (21%)	3 (4,5%)*
Convulsões	4 (10,5%)	1 (1,5%)
Livedo reticularis	5 (13,2%)	2 (3%)
HTA	8 (21%)	11 (16,4%)

AFL= anticorpos antifosfolípidos; *2 doentes com flebotromboses recorrentes, 1 com tromboembolismo pulmonar; ^bem 6 casos tratou-se de AVC's e num de trombose iliofemoral; *p<0,05; ** p<0,005

Manifestações clínicas presentes nos doentes com AFL (n=38)

Trinta e dois (84,2%) doentes tiveram manifestações clínicas associadas à presença de AFL e seis (15,8%) eram portadores assintomáticos. As manifestações clínicas estão detalhadas no Quadro 3. Dezanove cumpriram critérios para Síndrome Antifosfolípídica secundária de acordo com os consensos de Sapporo⁶. Os critérios clínicos para SAFL foram a patologia trombótica em 8 casos, 4 tinham critérios obstétricos e outros 4 cumpriram critérios quer de patologia trombótica quer de patologia da gravidez.

Patologia trombótica – Treze doentes tiveram fenómenos trombóticos. As trombozes venosas foram mais frequentes do que as arteriais. Em 3 doentes ocorreram fenómenos trombóticos quer arteriais quer venosos. Verificaram-se 12 episódios de trombozes venosas dos membros inferiores em 9 doentes, dois tiveram flebotromboses de repetição e num doente documentou-se tromboembolismo pulmonar. Todos os doentes eram aCL IgG positivos (1 em título baixo e os restantes em título médio ou alto), 77% eram LAC positivos e 50% dos doentes em que foi feita a determinação de anti-β2-GPI IgG (4/8) eram positivos. Dos 7 doentes com trombozes arteriais (6 AVC e 1 trombose ilio-femoral) 6 (86%) tinham anticorpos anticardiolipina (1 da classe IgG em título baixo, 4 em títulos médios ou altos e 1 tinha anticorpos só da classe IgM), 71,4% tinham LAC e 25% anti-β2-GPI IgG (pesquisado em 4/7 doentes). Os fenómenos trombóticos associaram-se significativamente à presença de AFL (p<0,005).

Outras manifestações clínicas – A presença de alterações valvulares foi documentada em 51,4% dos 35 doentes que realizaram ecocardiograma, associando-se significativamente à positividade para AFL (p<0,005). Tratou-se maioritariamente de achados ecocardiográficos sem tradução clínica, excepto numa doente que tinha insuficiência aórtica *major*. A trombocitopenia, a anemia hemolítica auto-imu-

Quadro 4. Patologia da gravidez nas mulheres com LES e anticorpos antifosfolípidos positivos (n=25)

	Nº de mulheres	Nº total de eventos	Antes do diagnóstico	Após o diagnóstico
Gravidezes	25	64	33	31 ^a
Nados-vivos	21	33 (51,5%)	19 (57,6%)	14 (45,2%) ^a
Abortos esp.	8	10 (15,6%)	4 (12,1%)	6 (19,4%) ^a
Mortes fetais	10	17 (26,6%)	8 (24,2%)	9 (29%) ^a
IVG	4	4 (6,2%)	2 (6%)	2 (6,4%) ^a

^adiferenças estatisticamente não significativas

ne e a enxaqueca ocorriam em 36,8%, 23,7% e 21% dos doentes, respectivamente e foram significativamente mais frequentes nos doentes com AFL ($p<0,005$, $p<0,05$ e $p<0,05$, respectivamente). A presença de HTA (21%), *livedo reticularis* (13,2%) e convulsões (10,5%) foi tendencialmente mais prevalente nos doentes com AFL, mas as diferenças não atingiram significado estatístico. A glomerulopatia trombótica (nefropatia dos AFL) foi documentada por biópsia renal em 2 doentes que tinham clinicamente uma síndrome nefrótica com HTA.

Gravidezes – Vinte e cinco mulheres tiveram 64 gravidezes, 33 das quais antes do diagnóstico de LES. Numa mulher este diagnóstico foi feito no início da gravidez. As gravidezes não foram seguidas de forma protocolada e não houve uniformidade nas abordagens terapêuticas. Das gravidezes resultaram 33 (51,5%) nados vivos, 3 partos foram prematuros por pré-eclâmpsia. Não se verificou nenhum caso de lúpus neonatal nestas crianças. As

restantes 31 gravidezes terminaram em aborto espontâneo (10 casos), morte fetal (17 casos) e houve 4 IVG (Quadro 4). Quando analisamos as gravidezes ocorridas após o diagnóstico de LES verifica-se que a taxa de sucesso da gravidez, excluídas as IVG, foi significativamente mais baixa nas mulheres com AFL positivos (Quadro 5).

Terapêutica

As opções terapêuticas nos doentes com AFL obedeceram ao critério clínico do médico assistente e foram diferentes ao longo dos anos. Actualmente encontram-se sob anticoagulação permanente sete doentes (18,4%), cinco com antecedentes de trombozes venosas, um com trombose venosa, AVC e nefropatia dos AFL e outro com trombose arterial periférica e nefropatia dos AFL. Dezassete (44,7%) estão sob antiagregação plaquetária e 14 não fazem actualmente qualquer terapêutica antiagregante ou anticoagulante. As opções terapêuticas na gravidez não foram padronizadas e também variaram ao longo do tempo.

Discussão

A presença de anticorpos antifosfolípidos é uma alteração imunológica frequente nos doentes com lúpus. Apesar da prevalência destes anticorpos no LES variar nos diferentes estudos publicados, a maioria aponta para valores entre os 30-40%^{1,2,7}. Nos doentes com LES seguidos em consulta de reumatologia do HGO encontramos AFL em 36,2%. Os AFL mais frequentes foram os anticorpos aCL da classe IgG, o que está de acordo com outras séries em que predominam indivíduos caucásicos^{1,3,7-9}.

A maior parte dos doentes com AFL desenvolve manifestações clínicas ao longo do tempo. Num estudo de Moroni *et al* 79% dos doentes com LES e AFL tiveram fenómenos trombóticos ou perdas fetais durante um *follow-up* médio de 173 ± 100 meses¹⁰. Pudemos confirmar uma elevada frequência de complicações clínicas nos doentes do nosso estudo. Durante os 9,1 anos de duração média de doença, 84,2% dos doentes com LES e AFL positivos tiveram manifestações atribuíveis à presença destes anticorpos.

Apesar de tradicionalmente se associar a pr e-

Quadro 5. Gravidezes ocorridas após o diagnóstico de LES. Comparação entre as mulheres com AFL positivos (n=13) e com AFL negativos (n=20)

	AFL positivos	AFL negativos
Gravidezes	31	41
Nados-vivos	14 (45,2%)	27 (65,8%)*
Abortos espontâneos	6 (19,4%)	1 (2,4%)*
Mortes fetais	9 (19%)	5 (12,2%)
IVG	2 (6,4%)	8 (19,5%)

AFL= anticorpos antifosfolípidos; IVG = interrupção voluntária da gravidez

* $p<0,05$ (excluídas da análise as IVG)

sença de AFL a trombozes e a perdas fetais é cada vez mais evidente que estes anticorpos podem causar uma doença multissistémica cuja expressão clínica inclui manifestações cardíacas, neurológicas, renais, hematológicas, gastrointestinais ou cutâneas^{11,12}. Essa diversidade de manifestações clínicas associadas aos AFL foi confirmada nos nossos doentes. Alterações valvulares cardíacas foram o achado mais frequente, e associaram-se de forma significativa à presença de AFL. Os dados da literatura apontam para valores muito díspares, mas que podem atingir os 70%^{3,14}. Estas diferenças podem dever-se apenas ao critério ecocardiográfico utilizado e à sensibilidade da técnica usada, uma vez que na generalidade se trata de espessamentos discretos ou disfunções valvulares sem tradução clínica^{13,15}. A prevalência das citopenias, da enxaqueca, do *livedo reticularis* e de convulsões nos doentes da nossa série é sobreponível aos dados da literatura^{15,16}. A HTA foi, juntamente com o *livedo reticularis*, uma das primeiras manifestações clínicas descritas por Hughes em associação com a presença de AFL. Uma prevalência de HTA de 29% foi descrita por D'Cruz nos doentes com AFL¹⁷. A HTA pode ser causada por microangiopatia trombótica, com isquémia do córtex renal e progressiva perda da função glomerular. No entanto, quando a hipertensão é de difícil controlo deve-se suspeitar de uma causa renovascular e investigar a possibilidade de existência de estenose da artéria renal, uma complicação dos AFL documentada por angio-ressonância em 26% dos doentes com SAFL¹⁸. Nos doentes do nosso estudo a prevalência de HTA foi de 21%, valor que não foi significativamente diferente do que ocorreu nos doentes com LES e sem AFL.

Está bem documentado o risco trombótico nos doentes com AFL positivos. Num estudo retrospectivo Escalante *et al* reportaram uma prevalência de fenómenos trombóticos nos doentes com LES e anticorpos aCL IgG de 35%¹⁹. Os estudos prospectivos mostram uma incidência de 2,5%/doente-ano²⁰. No nosso estudo retrospectivo 34% dos doentes com LES e AFL positivos tiveram fenómenos trombóticos, o que não diverge destes dados. O risco trombótico associa-se a títulos elevados de aCL IgG¹⁹ e à presença de LAC²¹, mas doentes com aCL IgM ou IgG em título baixo também podem desenvolver essas complicações como sucedeu nesta e noutras séries^{16,19}.

A taxa de sucesso da gravidez nas mulheres do nosso estudo foi relativamente baixa. Mesmo ex-

cluindo as IVG, só 55% das gravidezes foram bem sucedidas (61% antes do diagnóstico e 48% após o diagnóstico de LES). O elevado número de abortos e mortes fetais pode em parte dever-se ao facto de se tratar de uma população com elevado risco obstétrico. Está demonstrado que as doentes com LES e AFL têm um risco de perda fetal superior às doentes com LES sem AFL^{3,16}. Também nas doentes com antecedentes trombóticos o prognóstico da gravidez é pior¹⁹. Contudo, não podemos esquecer que se trata de uma avaliação retrospectiva e que estas doentes não tiveram um seguimento protocolado. Estudos retrospectivos de populações com características semelhantes às do nosso estudo apontam para taxas de sucesso de 64%¹⁶ enquanto que nos estudos com seguimento prospectivo, standardizado, das gravidezes, esses valores são francamente superiores, da ordem dos 75%²², o que nos leva a concluir que provavelmente a monitorização obstétrica protocolada e o tratamento atempado são determinantes para uma gravidez bem sucedida.

Para além das manifestações clínicas mais conhecidas, duas doentes desenvolveram nefropatia dos antifosfolípidos, uma glomerulopatia trombótica, que se manifesta por HTA, proteinúria e insuficiência renal, em que a biópsia renal é imprescindível para confirmação diagnóstica¹⁷.

Conclusão

Em conclusão, a prevalência e o tipo de AFL encontrados nesta população de doentes portugueses com LES é semelhante ao descrito noutras séries de populações caucásicas. A maioria dos doentes teve manifestações clínicas relacionadas com estes anticorpos, contudo a presença de AFL pode não ser clinicamente óbvia nos doentes com LES, pois existe uma grande sobreposição de manifestações clínicas entre as duas entidades. Os AFL, além de serem uma das alterações imunológicas mais frequentes, contribuem negativamente para o prognóstico do LES, aumentando a morbilidade e mortalidade da doença^{16,23}. Este facto, conjuntamente com a evidência de que os doentes com AFL positivos beneficiam com terapêuticas específicas¹¹, vem reforçar a necessidade de pesquisar sistematicamente estes anticorpos nos doentes com LES.

Referências:

1. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographic

- variation in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis Online* first May, 26 2005; 10.1136/ard.2005.038448
2. Petri M. Diagnosis of antifosfolipid antibodies. *Rheum Clin Dis North Am* 1994;20:443-469.
 3. Cucurull E, Espinoza LR, Mendez E et al. Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein-I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: Comparison between Colombians and Spaniards. *Lupus* 1999;8:134-141.
 4. Mok MY, Chan EYT, Fong DYT, Leung KFS, Wong WS, Lau CS. Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with SLE. *J Rheumatol* 2005;32:622-628
 5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
 6. Wilson WA, Gahravi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-1311.
 7. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-124.
 8. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002; 41:643-650.
 9. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-698.
 10. Moroni G, Ventura D, Riva P et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:28-36.
 11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346:752-763.
 12. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:497-498.
 13. Cordeiro A, Santos MJ, Febró C et al. Envolvimento valvular cardíaco em doentes com lúpus eritematoso sistémico. Correlação com presença de anticorpos anticardiolipina. *Acta Reum Port* 2004;29:97-103
 14. Zaveleta NE, Montes RM, Soto ME, Vazzini NA, Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow up study. *J Rheumatol*.2004;31:2402-2407.
 15. Krause I, Lev S, Fraser A et al. Close association between valvular heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis online first*, March 18 2005 10.1136/ard.2004.032813
 16. Shah NM, Khamashta MA, Tsumi T, Hughes GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10-year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3-6.
 17. D'Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005;14: 45-48
 18. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W, Karim MY et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:999-1002.
 19. Escalante A, Brey RL, Mitchell BD, Dreiner U. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98:559-565.
 20. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996;100: 530-536
 21. Dresken RH, Hasselaar O, Blokzijl L et al. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1988;47:364-371.
 22. Huong LT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997;36:772-777.
 23. Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: is the whole greater than the sum of its parts? *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 May;31(2):255-72.

Endereço para correspondência:

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2800 Almada
E-mail: MJPS@netvisao.pt

ANÁLISE DE DOENTES COM
ESPONDILITE ANQUILOSANTE
SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA
BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE
DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS
DA SOCIEDADE PORTUGUESA
DE REUMATOLOGIA

Grupo de Consensos para as Terapêuticas
Biológicas na Espondilite Anquilosante da
Sociedade Portuguesa de Reumatologia

RESUMO

Objectivos: Apresentar e analisar os dados dos doentes com espondilite anquilosante (EA) que efectuam, no momento da avaliação, terapêutica antagonista do TNF- α em Centros de Reumatologia Portugueses.

Métodos: Registo centralizado na Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), a partir de um inquérito preenchido em Fevereiro de 2005 em todas as Unidades/Serviços de Reumatologia do Continente e Ilhas. Foram caracterizadas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e medidas metrológicas específicas para a EA como o BASDAI, BASFI e resposta ASAS.

Resultados: 113 doentes sendo 77% do sexo masculino. 91,4% apresentavam HLA B27. A idade média era de $40,1 \pm 10,7$ anos e a duração média da doença de $13,7 \pm 9$ anos. A maioria (85,8%) estava medicada com infliximab e a duração média do tratamento era de $13,4 \pm 9,9$ meses. Em 66,1% dos doentes obteve-se uma melhoria do BASDAI superior a 50%. O ASAS 20 foi obtido em 76,8% dos doentes e o ASAS 40 em 58,9%.

Discussão: De acordo com os dados previamente obtidos em ensaios clínicos aleatorizados e controlados, a terapêutica anti-TNF- α foi muito eficaz nos doentes portugueses com EA. Relativamente aos cerca de 20% de doentes com doença activa no momento da avaliação, a estratégia a seguir não está totalmente estabelecida. Tendo em conta a experiência limitada no uso deste tipo de fármacos na EA, reforça-se a importância de manter registos centralizados e de cumprir os consensos da SPR sobre o uso de terapêutica biológica na EA, de forma a optimizar a eficácia e a segurança.

Palavras-chave: Espondilite anquilosante; Registo; Terapêutica biológica; Portugal.

ABSTRACT

Aims: To evaluate ankylosing spondylitis (AS) patients treated with biologic agents in Portuguese Rheumatology Departments (PRD).

Methods: Portuguese Society of Rheumatology (SPR) registry based in an enquire performed in February 2005. Demographic, clinical and serologic data were recorded and also AS specific evaluation measures (BASDAI, BASFI and ASAS criteria).

Results: 113 patients, 77% were males and 91,4% were HLA B27 positive. Mean age was $40,1 \pm 10,7$ years and mean disease duration was $13,7 \pm 9$ years. Most patients were under infliximab (85,8%) and mean treatment duration was $13,4 \pm 9,9$ months. 66,1% patients reached BASDAI 50%. ASAS 20 was reached in 76,8% patients and ASAS 40 in 58,9%.

Discussion: Accordingly to previously published randomised clinical trials, TNF- α antagonists were very effective in our AS patients. Nevertheless, for the 20% of patients that maintain active disease, the strategy is not clear. For the above mentioned reasons and for the limited experience with these agents, we emphasise the need of following the SPR guidelines and of maintaining strict registries to optimise both efficacy and safety of these therapies.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Registry; Biologic therapy; Portugal.

ANÁLISE DE DOENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na
Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Introdução

As espondilartropatias são doenças inflamatórias crónicas, de causa desconhecida que apresentam como características comuns o envolvimento articular predominantemente axial, entesite e oligoartrite periférica e assimétrica¹. As manifestações extra-articulares também podem ocorrer sendo as mais frequentes as cutâneas, oculares e gastro-intestinais. A espondilite anquilosante (EA) é a forma mais frequente de espondilartropatia, com uma prevalência não conhecida em Portugal, mas que poderá ser cerca de 0,3%². A evolução da doença apresenta uma grande variabilidade, desde formas frustres e bem toleradas até formas com anquilose total e incapacidade extrema.

Os objectivos da terapêutica são reduzir a dor, a rigidez e a inflamação, controlar as manifestações extra-articulares, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida. Até recentemente, a terapêutica da EA baseava-se na utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e de medidas de medicina física e reabilitação (MFR), que muitas vezes são eficazes no controlo dos sintomas, ainda que não apresentem evidência de impedir a progressão da doença³. Os doentes com envolvimento oligoarticular periférico ou entesopático podem beneficiar de sinoviorteses ou infiltrações locais com corticosteróides⁴. Os corticóides sistémicos só são benéficos em casos pontuais pelo que devem ser utilizados de forma criteriosa⁴. Nos doentes espondilíticos refractários à terapêutica convencional com AINE e a medidas de MFR podem ser utilizados medicamentos modificadores da doença (*disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), como por exemplo, a sulfassalazina (SLZ) e o metotrexato (MTX). Foi demonstrada eficácia com a SLZ na dose de 2 a 3g/dia, sobretudo nos casos com en-

volvimento articular periférico⁵. Não dispomos de ensaios clínicos aleatorizados, controlados e em dupla ocultação (ECAC) com o MTX na EA, ainda que pela eficácia e segurança obtidas em estudos abertos e na experiência diária, este fármaco seja frequentemente utilizado⁶. Alguns trabalhos também referem melhoria da EA com a utilização de pamidronato⁴ e de talidomida^{6,7}, mas as evidências de eficácia são pouco robustas. As manifestações axiais habitualmente não respondem à terapêutica com DMARDs convencionais⁶.

Na última década, foram desenvolvidos novos fármacos, antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF) - α , que começaram a ser utilizados com grande eficácia na terapêutica de doenças reumáticas inflamatórias, nomeadamente na artrite reumatoide^{8,9} (AR) e na EA^{10,11}. Estão actualmente aprovados pela agência europeia do medicamento (EMA) dois fármacos para o tratamento da EA, o infliximab e o etanercept. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico antagonista do TNF- α , administrado de forma periódica (5 mg/Kg de 6 em 6 semanas), em perfusão endovenosa, durante cerca de 2 horas. O etanercept é uma proteína de fusão do receptor solúvel p75 com uma imunoglobulina IgG e é administrado por via subcutânea, 25 mg 2 vezes por semana. Estes fármacos em ECAC demonstraram controlar a actividade da doença, melhorar a capacidade funcional, melhorar parâmetros de mobilidade e de qualidade de vida; alguns estudos em que foi utilizada a ressonância magnética sugeriram uma eventual paragem da progressão da EA, ainda que a demonstração não esteja definitivamente estabelecida¹². São relativamente seguros quando utilizados por médicos experientes na sua utilização e na avaliação e tratamento destes doentes. Algumas precauções prévias são mandatórias como a exclusão de

infecções activas, existência de tuberculose activa ou latente e de neoplasias. Foram publicadas normas internacionais para a utilização destes fármacos^{13,14} e a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), à semelhança do que fez para o tratamento da AR¹⁵, publicou no número anterior desta Revista, consensos para a sua utilização na EA¹⁶.

A disponibilidade dos antagonistas do TNF- α , potencialmente mais eficazes, mas mais onerosos e com riscos associados, implica o seguimento rigoroso e objectivo dos doentes com EA, tornando indispensável a utilização de instrumentos metro-lógicos^{17,18,19,20,21} nomeadamente para quantificação da actividade da doença, da capacidade funcional, da mobilidade e da resposta à terapêutica. Da mesma forma, novos métodos de imagem estão a ser validados para melhorar a avaliação da progressão da doença²².

Apesar de dispormos de dados de eficácia e segurança dos antagonistas do TNF- α em ensaios clínicos, sabemos que na prática clínica diária, em populações não seleccionadas, o comportamento dos fármacos poderá ser diferente. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos da utilização destas novas terapêuticas, idealmente centralizados, conforme salientado em artigos anteriores²³. A experiência da Sociedade Espanhola de Reumatologia com a base de dados BIOBADASER⁴ foi fundamental para alertar para o risco de reactivação de tuberculose com os antagonistas do TNF- α . No nosso país existem registos locais nos Serviços de Reumatologia. Depois de termos publicado o registo centralizado dos doentes com AR medicados com terapêuticas biológicas²⁵, apresentamos neste artigo, a primeira análise dos doentes com EA submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da SPR. Constitui, por isso, o primeiro relato multicêntrico da realidade da terapêutica da EA com agentes biológicos em Portugal.

Material e métodos

Foi solicitada a participação de todos os Centros de Reumatologia do Continente e Ilhas para a elaboração deste trabalho que teve como objectivos recensear todos os doentes com EA que estavam no momento da recolha dos dados (Fevereiro de 2005) medicados com terapêuticas antagonistas do TNF- α , caracterizar os doentes e a patologia e avaliar de forma transversal a resposta à terapêutica. Todos os

doentes com EA tratados com terapêuticas biológicas nos Serviços e Unidades de Reumatologia Portugueses são submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial que segue em linhas gerais um modelo anteriormente publicado²⁶. Para se proceder ao registo centralizado na SPR foi preenchido por todas as Unidades/Serviços de Reumatologia (Centro Hospitalar do Alto Minho – Ponte de Lima, Hospital de São João, Hospital Distrital de Aveiro, Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital das Caldas da Rainha, Instituto Português de Reumatologia, Hospital Egas Moniz, Hospital de Santa Maria, Hospital Militar Principal, Hospital Garcia de Orta, Hospital Distrital de Faro, Hospital Central do Funchal e Hospital do Divino Espírito Santo – Ponta Delgada) um questionário que incluiu as seguintes variáveis clínicas: sexo, idade, duração da EA, envolvimento axial, periférico e/ou entesopático, manifestações extra-articulares, tipagem HLA B27, tratamentos prescritos antes da terapêutica biológica, terapêutica actual, data de início e qual o agente biológico que efectuavam, resultado da prova de tuberculina e se efectuaram ou não isoniazida. As medidas metro-lógicas recolhidas referiam-se a dois momentos inicial, antes da terapêutica biológica, e actual, em Fevereiro de 2005. Estas medidas incluíam o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)²⁷, dor, rigidez, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI)²⁸, escala visual analógica da actividade da doença avaliada pelo doente, critérios de resposta *Assessment of Ankylosing Spondylitis* (ASAS)²⁹ 20 e 40, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR). Foi construída uma base de dados no programa *Microsoft Access* do *Office* 2003 e a análise dos dados foi processada por este programa. Não foram objectivos deste primeiro trabalho caracterizar a resposta à terapêutica ao longo do tempo, nem colher dados sobre segurança. Estes objectivos serão cumpridos em avaliações posteriores, a partir da actualização semestral da base de dados. Nesta análise não foram incluídos doentes que tivessem abandonado a terapêutica, nem doentes que tivessem iniciado a terapêutica há menos de 3 meses.

Resultados

Foram registados na base de dados da SPR, 113 doentes com EA que efectuavam em Fevereiro de 2005 antagonistas do TNF- α há mais de 3 meses. A

sua distribuição pelos diversos Centros de Reumatologia é apresentada na Figura 1. Oitenta e sete doentes eram do sexo masculino (77%) e 26 do sexo feminino (23%). A idade média destes doentes era de $40,1 \pm 10,7$ anos, tendo o doente mais jovem 22 anos e o mais idoso 71 anos. A idade média do diagnóstico foi de $26,2 \pm 10$ anos, sendo a duração da doença de $13,7 \pm 9$ anos. A tipagem HLA foi determinada em 70 doentes e desses 64 (91,4%) apresentava HLA B27.

Para além do envolvimento axial característico da EA, 66,3% destes doentes apresentava envolvimento articular periférico e 37,6% entesopatia. Foram registadas manifestações extra-articulares em 33% dos doentes (26,2% uveíte, 2% enterite, 2% psoríase e 3,2% amiloidose).

As recomendações relativas à tuberculose incluídas nas normas publicadas pela SPR para a utilização de DMARD biológicos na AR¹⁵ são igualmente aplicadas nos doentes espondilíticos. A pro-

va de tuberculina efectuada previamente ao início do tratamento foi negativa em 64,3% dos doentes, registou-se induração entre 6 e 10 mm em 8,2% e em 27,5% dos doentes foi igual ou superior a 10 mm. 30,1% dos doentes foram medicados com isoniazida 300 mg durante 9 meses.

Dos 113 doentes registados, 97 (85,8%) estavam medicados com infliximab e 16 (14,2%) com etanercept. A duração média da terapêutica foi de $13,4 \pm 9,9$ meses (mínimo 3 e máximo 43 meses). Dos 97 doentes medicados com infliximab, 6 tinham iniciado a terapêutica em 2001, 6 em 2002, 40 em 2003 e 45 em 2004. Um dos doentes medicados com etanercept iniciou a terapêutica em Outubro de 2003, tendo os 15 restantes iniciado a terapêutica no segundo semestre de 2004.

Sessenta e quatro por cento dos doentes estavam medicados com AINE, enquanto 36% efectuavam o biológico sem AINE. Em 64,8% dos doentes a terapêutica biológica era efectuada em monoterapia, enquanto 35,2% estavam medicados com um ou dois DMARDs em associação com o agente biológico. 21,5% dos doentes faziam terapêutica com MTX, 14,8% com SLZ e 1,9% com ciclosporina.

Antes da introdução do agente biológico, 67,3% dos doentes tinham sido medicados com SLZ, 37,1% com MTX e 11% com outros DMARDs - ciclosporina (4 doentes), sais de ouro (3 doentes), d-penicilamina (2 doentes), hidroxiquina (2 doentes), pamidronato (2 doentes) e leflunomida (1 doente) (Figura 2).

Três doentes foram medicados previamente com infliximab, tendo efectuado o *switch* para etanercept. Em 2 dos casos, a troca do biológico foi motivada por toxicidade e, no terceiro, por ineficácia. Neste último doente verificou-se resposta após o *switch*.

O BASDAI médio inicial era de $58,8 \pm 17,9$ e o BASDAI médio no momento da avaliação foi de $26,9 \pm 19,6$ (Figura 3). No momento da avaliação, 19,2% dos doentes apresentavam um valor de BASDAI igual ou superior a 40 (escala 0 a 100). Em 66,1% dos doentes obteve-se uma melhoria do BASDAI superior a 50% (BASDAI 50). O ASAS 20 foi obtido em 76,8% dos doentes e o ASAS 40 em 58,9% (Quadro 1). O BASFI médio inicial era de $55 \pm 23,9$ e o BASFI médio no momento da avaliação foi de $30,3 \pm 23$ (Figura 4). AVS melhorou pelo menos 50% em 61,2% dos doentes e a PCR apresentou uma redução de pelo menos 50% em 73% dos doentes (Quadro 1). Não se observaram diferenças significativas nestes parâmetros, entre os doentes medi-

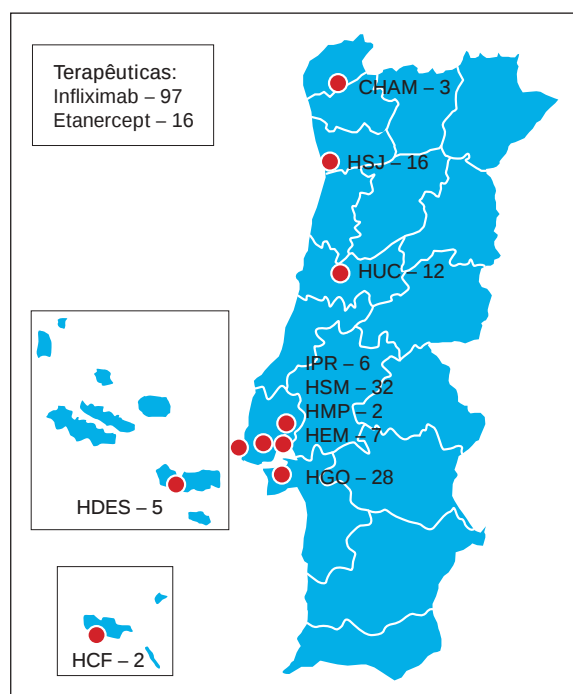


Figura 1. Terapêuticas utilizadas, Centros de Reumatologia e respectivo número de doentes com espondilite anquilosante tratados. Total 113 doentes. CHAM – Centro Hospitalar do Alto Minho, HSJ – Hospital de S. João, HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra, IPR – Instituto Português de Reumatologia, HSM – Hospital de Santa Maria, HMP – Hospital Militar Principal, HEM – Hospital Egas Moniz, HGO – Hospital Garcia de Orta, HDES – Hospital Divino Espírito Santo, HCF – Hospital Central do Funchal.

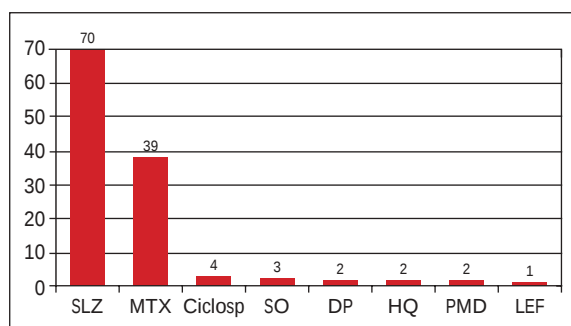


Figura 2. Frequência da utilização de DMARDs convencionais (números absolutos) antes do início da terapêutica biológica actual. SLZ – sulfassalazina; MTX – metotrexato; Ciclosp – Ciclosporina; SO – sais de ouro; DP – D-penicilamina; HQ – hidroxicloroquina; PMD – pamidronato; LEF – leflunomida.

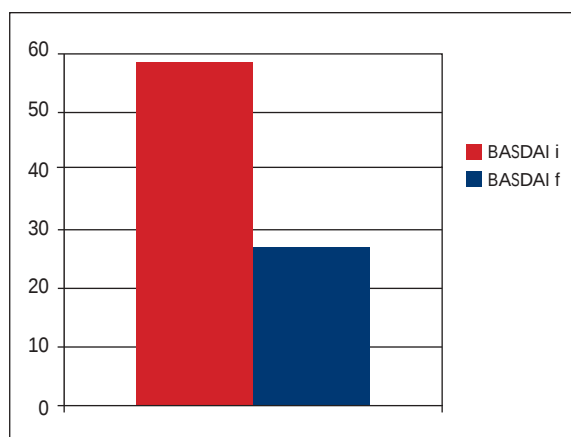


Figura 3. BASDAI i e BASDAI f – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index respectivamente inicial e final (no momento da avaliação).

cados com etanercept e os doentes medicados com infliximab.

Discussão

Quadro 1. Medidas de actividade, resposta à terapêutica e parâmetros de fase aguda em doentes com espondilite anquilosante sob terapêutica biológica

BASDAI f >40	BASDAI 50	ASAS20	ASAS40	Δ VS>50%	Δ PCR>50%
19,2%	66,1%	76,8%	58,9%	61,2%	73%

BASDAI f > 40 – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index > 40 mm, considerado critério de actividade da doença. BASDAI 50 – melhoria de pelo menos 50% no Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, critério de resposta à terapêutica. ASAS 20 e ASAS 40 – Assessment of Ankylosing Spondylitis de 20% e 40% respectivamente, medidas de resposta à terapêutica. Δ VS>50% – redução dos valores da velocidade de sedimentação de pelo menos 50%, Δ PCR>50% – redução dos valores da proteína C reactiva de pelo menos 50%.

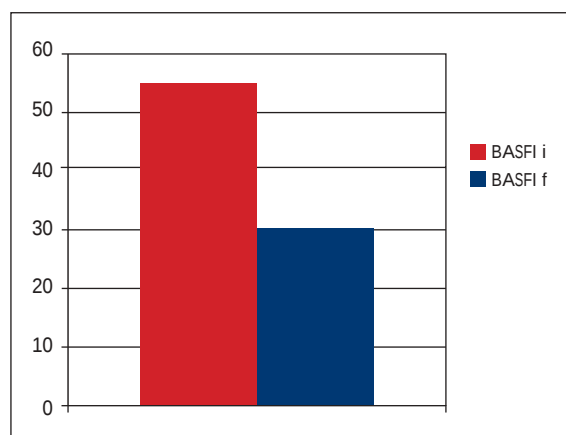


Figura 4. BASFI i e BASFI f – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index respectivamente inicial e final (no momento da avaliação).

A população de doentes com EA seleccionada para terapêutica com agentes biológicos nos Centros de Reumatologia Portugueses era predominantemente do sexo masculino, de idade jovem, com uma alta frequência de HLA B27, apresentava um início precoce da doença, refractariedade a terapêuticas prévias e elevada actividade inflamatória correspondendo, por isso, a um subgrupo com uma forma de doença grave. Por ter tido a aprovação da EMEA mais cedo, o infliximab foi o fármaco mais utilizado.

A resposta à terapêutica, avaliada pelo BASDAI 50, critérios ASAS e redução dos parâmetros de fase aguda foi alcançada em cerca de dois terços dos doentes. Cerca de um quinto dos doentes mantinha doença activa no momento da avaliação, de acordo com o critério BASDAI > 40. Estes dados estão de acordo com os ECAC previamente publicados. Não é neste momento consensual qual a atitude clínica que deverá ser assumida perante os doentes que não atinjam critérios de resposta BAS-

DAI ou ASAS. Tendo em conta a experiência prévia na AR^{30,31} é razoável admitir que se deva proceder a uma troca entre os dois anti-TNF- α disponíveis («switch»). Este procedimento só foi efectuado em 3 doentes e apenas em 1 por ineficácia, mas provavelmente haveria vantagem em realizá-lo num maior número de doentes. Também não existe evidência que nos permita inferir que adicionar DMARDs a doentes com EA não respondedores a agentes biológicos em monoterapia, seja eficaz. No entanto, evocando de novo a evolução do conhecimento da terapêutica da AR³² e o efeito sinérgico da associação dos antagonistas do TNF- α sobretudo com o MTX, a introdução de um DMARD concomitante poderá ser também defensável no grupo de doentes sem critério de resposta.

Em resumo, a análise dos resultados de eficácia deste grupo de doentes, refractários a terapêuticas prévias, permite identificar um subgrupo de doentes com uma melhoria inequívoca e para os quais não existem dúvidas sobre a mais valia da terapêutica. Mas para os cerca de 20% de doentes que mantêm doença activa ainda não é actualmente evidente qual deve ser o procedimento a seguir. A manutenção de uma base de dados centralizada dos doentes com EA sob terapêutica biológica, a sua análise periódica com avaliação crítica dos resultados e o cumprimento dos consensos sobre a utilização de terapêutica biológica na EA publicados pela SPR¹⁶ podem ser muito úteis na resposta a algumas destas questões e na melhoria do tratamento e do prognóstico dos doentes espondilíticos.

Referências:

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34(10): 1218-27
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1): 58-67
3. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in Ankylosing Spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;2 (suppl 28)
4. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3: iii40-50
5. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18 (2): CD004800
6. van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 Suppl 28): S67-70
7. Wei JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003; 30(12): 2627-31
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9
9. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9
10. Braun J, Brandt J, Listing J *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9313): 1187-93
11. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, *et al.* Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3230-6
12. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F *et al.* Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Drugs* 2004; 64(24): 2793-811
13. Braun J, Pham T, Sieper J *et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-24
14. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D *et al.* Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(6): 1356-63
15. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reum Port* 2003; 28: 187-189
16. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF na terapêutica da espondilite anquilosante. *Acta Reum Port* 2005; 30: 155-9
17. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(11): 1438-44
18. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III): iii3-iii7
19. van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III): iii24-iii32
20. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, *et al.* Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group. Assessment in Ankylosing Spondylitis Inter-

- national Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 386-94
21. Dougados M, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: how should the disease be assessed? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(4): 605-18
 22. Braun J, Baraliakos X, Golder W *et al.* Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4): 1126-36
 23. Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Três anos de administração de etanercept e infliximab a doentes com artrite reumatóide refractária – avaliação clínica e radiográfica e segurança. *Acta Reumatol Port* 2004; 29: 21-32
 24. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7
 25. Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 63-71
 26. Canhão H, Fonseca JE, Castelão W, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização da Espondilite Anquilosante (PMEA). *Acta Reumatol Port* 2003; 28 (2): 93-7
 27. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2286-91
 28. Calin A, Garrett S, Whitelock H *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2281-5
 29. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A *et al.* Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis: assessments in ankylosing spondylitis working group. *J Rheumatol* 1997; 24: 2225-9
 30. Haraoui PB, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Asare C, Left J. The Canadian Biologic Observational Survey (BOSS): Switching from infliximab to etanercept leads to successful treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 42 (suppl 1): 178
 31. Brocq O, Plubel Y, Breuil V *et al.* Etanercept-infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha. *Presse Med* 2002; 31: 1836-9.
 32. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP *et al.* TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9410): 675-81

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

IIth EULAR Sonography Course

Holanda, Oranjewoud

19-21 de Junho de 2006

VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA
COMO MANIFESTAÇÃO INAUGURAL
DE INFECÇÃO PELO VIRUS DE
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Patrícia Pinto,
Daniela Malheiro,
Isabel Camões,
Teresa Antunes,
A. Falcão de Freitas

Unidade de Reumatologia,
Serviço de Imunoalergologia,
Serviço de Medicina A.
Hospital S. João, Porto.

RESUMO

A vasculite leucocitoclástica é uma forma pouco comum de apresentação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Os autores apresentam um caso clínico de um doente de 19 anos de idade, sem antecedentes patológicos conhecidos, que inicia um quadro de púrpura palpável dos membros inferiores, dor abdominal, poliartralgias e artrite das pequenas articulações das mãos e de ambas as tibiotársicas. O estudo gastrointestinal mostrou lesões compatíveis com vasculite a nível gástrico, do delgado e do cólon, com lesões de necrose isquémica e hemorrágica na biópsia intestinal. A biópsia de pele mostrou também lesões sugestivas de vasculite leucocitoclástica. A serologia para VIH 1 foi positiva.

A propósito deste caso, os autores discutem a fisiopatologia e as hipóteses de tratamento das vasculites associadas à infecção pelo VIH.

Palavras-chave: Vasculite leucocitoclástica; Infecção VIH.

ABSTRACT

Leucocytoclastic vasculitis is a rare presentation of HIV infection.

The authors report the case of a 19-year-old male patient, admitted to our emergency department due to a palpable purpura of the lower extremities, abdominal pain, polyarthralgia and arthritis of the small joints of the hands and both ankles.

Gastrointestinal evaluation showed vasculitis and the small bowel biopsy depicted ischemic and hemorrhagic necrosis. The skin biopsy confirmed leucocytoclastic vasculitis. The HIV-1 serology was positive. The authors discuss the physiopathology of HIV vasculitis and possible treatments for this disorder.

Keywords: Leucocytoclastic vasculitis; HIV infection.

VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA COMO MANIFESTAÇÃO INAUGURAL DE INFECÇÃO PELO VIRUS DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Patrícia Pinto*, Daniela Malheiro**, Isabel Camões***, Teresa Antunes***, A. Falcão de Freitas****

Introdução

A vasculite leucocitoclástica, termo histológico utilizado para a designação da vasculite de pequenos vasos mediada por imunocomplexos, caracteriza-se por depósitos imunes nas vénulas pós-capilares, infiltração de polimorfonucleares (PMN's), leucocitoclase, extravasamento de eritrócitos e necrose fibrinóide. O envolvimento pode ser exclusivamente cutâneo, mas cerca de metade dos casos apresentam envolvimento sistémico. É idiopática em 50% dos casos, mas pode ser secundária a doenças infecciosas, auto-imunes, neoplásicas ou induzida por fármacos¹.

As vasculites em doentes com infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) são pouco comuns (1%), podendo surgir em qualquer fase de evolução da doença^{1,2}.

Na sua patogenia estão implicadas a lesão directa da parede vascular pelo VIH, as alterações imunológicas associadas à infecção, a exposição a outros agentes infecciosos ou iatrogenia causada pelos fármacos anti-retrovíricos, constituindo por isso um novo desafio no diagnóstico e terapêutica das vasculites.

Caso Clínico

R.M.A.M., sexo masculino, 19 anos de idade, caucasiano, empregado de escritório.

Assintomático até 8 semanas antes do inter na-

mento, altura em que inicia odinofagia, r inorreia mucosa e febre, pelo que foi medicado com nimesulide (100mg/dia) durante 5 dias, com melhoria. Duas semanas depois iniciou exantema purpúrico nos membros inferiores, não pruriginoso, não descamativo, com progressão cefálica e simétrica, acompanhado de poliartralgias migratórias, de pequenas e grandes articulações, artrite das pequenas articulações das mãos (metacarpofalângicas – MCF – e interfalângicas proximais – IFP) e de ambas as tibiotársicas. Foi medicado com deflazacort (30 mg/d) e ceftriaxone (1g/d), durante 7 dias, com regressão temporária da sintomatologia. Após duas semanas, verificou-se reaparecimento do exantema, com as mesmas características, acompanhado de dor abdominal tipo cólica, náuseas e vômitos de conteúdo alimentar/biliar, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência. Neste período de tempo, verificou-se emagrecimento (cerca de 5 kg), astenia de agravamento progressivo e anorexia. Negava queixas respiratórias, urinárias ou outras queixas gastrointestinais, nomeadamente alteração das características das fezes.

Ao exame objectivo apresentava:

- Púrpura palpável, nos membros, tronco e face (Figura 1);
- Enantema da orofaringe e palato (Figura 2);
- Artrite das pequenas articulações das mãos (MCF e IFP) e das tibiotársicas;
- Abdómen mole e depressível, doloroso à palpação profunda da fossa ilíaca direita, sem sinais de irritação peritoneal; sem hepato ou esplenomegalia;
- Restante exame objectivo sem alterações relevantes.

Perante este quadro clínico, o doente foi internado no Serviço de Medicina para estudo.

O hemograma, esfregaço sanguíneo, estudo da coagulação, bioquímica (incluindo função hepática e renal), sedimento urinário e o estudo imuno-

*Interna Complementar de Reumatologia, Unidade de Reumatologia, Hospital São João, Porto.

**Interna Complementar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

***Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Serviço de Medicina A, Hospital S. João, Porto.

****Chefe de Serviço de Medicina Interna, Serviço de Medicina A, Hospital S. João, Porto.



Figura 1. Lesões purpúricas dos membros inferiores.

lógico inicial (imunoglobulinas, complemento e auto-anticorpos: anticorpos anti-nucleares, anti-DNAs, anti-SSa, anti-SSb, anti-cardiolipina e ANCA) não revelaram alterações.

Na ecografia abdominal apresentava espessamento parietal do íleon terminal com líquido inter ansas, pelo que realizou endoscopia digestiva alta e baixa, com biópsia, que revelou gastropatia erosiva petequial, duodenite petequial e válvula ileocecal deformada, edemaciada e ulcerada (Figura 3). As biópsias efectuadas nas lesões foram compatíveis com vasculite de pequenos vasos a nível gástrico, do delgado e cólon.

A biópsia cutânea revelou vasculite leucocitoclástica dos vasos do plexo dérmico superficial com depósitos de IgA e de IgM na imunofluorescência directa (Figura 4 e 5).

Foi efectuada biópsia do músculo curto peroneal esquerdo, que não revelou alterações (músculo normal).

Realizou angiografia abdominal, que não revelou alterações.

As serologias para o Citomegalovírus, Epstein-Barr, hepatite B e hepatite C foram negativas e positivas para o VIH₁. A contagem de CD4+ era de 512/mm³ e a *polimerase chain reaction* (PCR) para o VIH₁-ARN mostrou 381.000 cópias/ml.

Foi diagnosticada infecção pelo VIH ao 25º dia de internamento.

No 1º dia de internamento iniciou corticoterapia (prednisolona, 1mg/kg/dia), com franca melhoria da sintomatologia abdominal, a partir do 7º dia de tratamento. Após o diagnóstico de infecção pelo VIH, iniciou terapêutica anti-retrovírica (AZT, 3TC e nelfinavir), com regressão das lesões cu-



Figura 2. Enantema do palato.

tâneas.

Seis meses após o início da terapêutica anti-retrovírica, apresentava menos de 200 cópias/ml na PCR para VIH₁-ARN, sem evidência de recidiva das lesões cutâneas ou gastrointestinais, mantendo no entanto artralrias esporádicas das articulações tibiotársicas, sem artrite, que cediam à terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides.

Discussão

No estudo das vasculites, deve ser sempre considerada uma possível infecção viral subjacente,



Figura 3. Duodenite petequial.

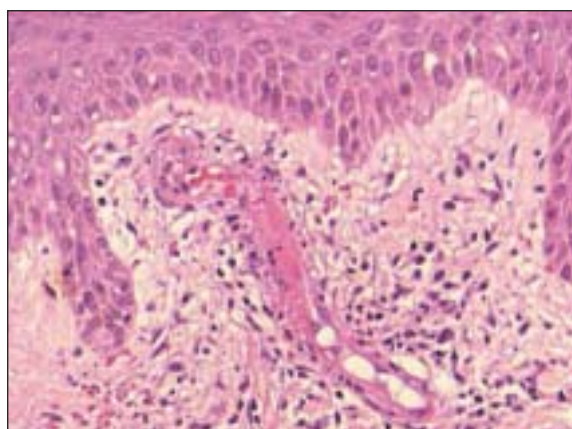


Figura 4. Vasculite leucocitoclástica dos vasos do plexo dérmico.

sobretudo na ausência de outros factores etiológicos.

As vasculites nos doentes com VIH podem surgir associadas a qualquer fase de evolução da doença, sendo pouco comuns, sobretudo como manifestação inaugural^{1,2}. Têm apresentação clínica variada e múltiplos padrões histopatológicos, envolvendo preferencialmente a pele, sistema nervoso e músculo-esquelético, podendo, no entanto, atingir qualquer órgão².

A sua etiopatogenia é, provavelmente, multifactorial, estando implicadas alterações imunológicas inerentes à infecção por VIH, nomeadamente a deposição de imunocomplexos circulantes na parede dos vasos, activando o complemento e permitindo o recrutamento de células inflamatórias (PMN's, linfócitos e plasmócitos), que liberam mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas) e enzimas proteolíticas (colagenases, elastases)², imunocomplexos formados *in situ*² e proliferação de linfócitos T citotóxicos de forma descontrolada³.

A hipótese de lesão directa da parede vascular pelo vírus, tem sido postulada, uma vez que foi possível detectar, por técnicas de hibridização *in situ*, o ARN do VIH nas células endoteliais e através de microscopia electrónica, visualizar partículas virais nas células inflamatórias perivascularas^{2,4}. A exposição a outros agentes infecciosos⁵ ou reacção a fármacos anti-retrovíricos são as outras hipóteses possíveis de lesão^{6,7}.

A decisão de iniciar terapêutica depende da natureza e gravidade da vasculite, tendo como objectivo tratar, não só os sintomas associados à vas-

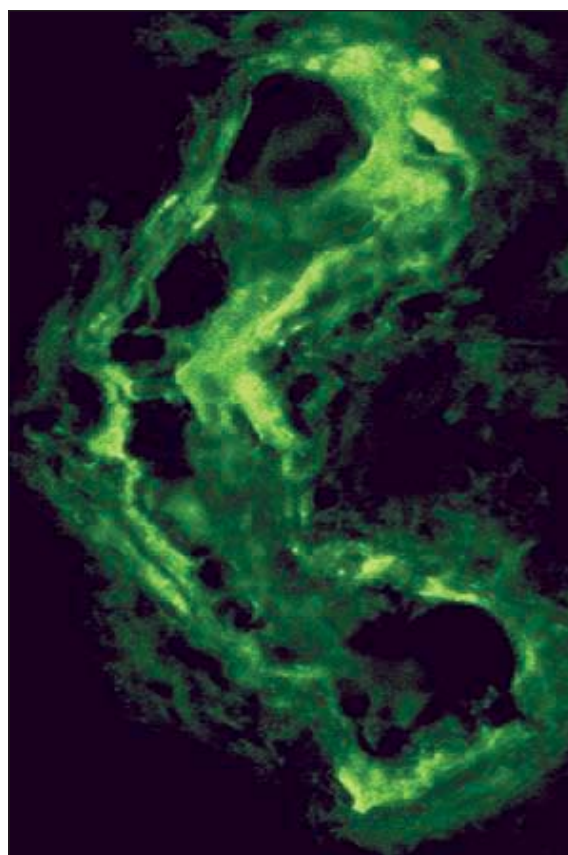


Figura 5. Imunofluorescência positiva para Ig M.

culite, mas também a sua causa.

O tratamento das vasculites associadas ao VIH tem por objectivos tratar a vasculite e controlar a infecção. Apesar deste tratamento não estar ainda protocolado, tem sido utilizada, com sucesso, a combinação de plasmaferese e anti-retrovíricos^{1,4,8}. A plasmaferese permite, tal como nas vasculites associadas a outros vírus (poliarterite nodosa associada ao vírus da hepatite B, crioglobulinemia associada ao vírus da hepatite C), a remoção de imunocomplexos circulantes e citocinas envolvidas no processo vasculítico⁹.

A corticoterapia e/ou outros imunossuppressores devem ser usados com precaução, pois favorecem a perpetuação da infecção vírica e o aparecimento de infecções oportunistas^{8,9}.

O uso de anti-retrovíricos baseia-se na hipótese do VIH ter um papel etiológico directo na inflamação da parede vascular⁴, cujo objectivo é a supressão da replicação vírica.

Um a três meses de tratamento é habitualmente suficiente para tratar a vasculite⁹.

O prognóstico a médio prazo, parece ser bom, não alterando a evolução natural da infecção pelo VIH⁸. As recidivas não são frequentes^{8,9} e as complicações observadas a longo prazo são as inerentes à evolução natural da infecção VIH⁸.

Conclusão

A compreensão das vasculites associadas à infecção por VIH é ainda limitada, visto tratar-se de uma patologia pouco comum, no entanto, constituem um diagnóstico diferencial na avaliação inicial de um doente com vasculite.

São necessários mais estudos, de forma a melhor caracterizar a clínica e a fisiopatologia, que permitam a uniformização da estratégia terapêutica.

O uso de fármacos antiretrovíricos constituiu a terapêutica de primeira linha, diminuindo a carga vírica, co-adjuvada pela plasmaferese. Os imunossuppressores devem ser utilizados por um curto período de tempo em casos seleccionados, atendendo à relação risco/benefício.

Com este caso clínico, os autores pretendem salientar a importância do estudo etiológico das vasculites leucocitoclásticas, incluindo as causas mais raras e alertar para a necessidade de excluir infecção viral, nomeadamente por VIH, nos doentes com vasculite.

Referências:

1. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leucocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scan J Rheumatol* 2001;30:315-22.
2. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol* 2001;54(4):275-278.
3. G  n  reau T, Lortholary O, Guillevin L. Physiopathologie des vascularites virales. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47(3):226-31.
4. Lhote F, Guillevin L. Traitement des vascularites virales. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47(3):257-64.
5. Lortholary O, G  n  reau T, Guillevin L. Vascularites virales non liées aux virus HBV, HCV et VIH. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47(3):248-51.
6. Le Hello C. Vascularites associées aux vaccins antiviraux et aux antiviraux. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47(3):252-6.
7. Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(1):55-9.
8. Gisselbrecht M. Les vascularites au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47(3):245-7.
9. Guillevin L, Cohen P. Management of virus-induced systemic vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(1):60-6.

Endereço para correspondência:

Patrícia Pinto
Rua   scar da Silva 42, 1   Dt.
4200 Porto
E-mail: patriciaapinto@hotmail.com

12th APLAR Congress 2006

Malásia, Kuala Lumpur
1-5 de Agosto de 2006

Limite de Envio de Resumos:
15 de Fevereiro de 2006

SÍNDROME DE LEMIERRE
UMA ENTIDADE A REDESCOBRIR
NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
DAS DOENÇAS REUMÁTICAS

E. Sousa, A. Marques,
M. Costa, C. M. Rosa,
C. Catita, J. C. Romeu,
J. A. Pereira da Silva,
M. Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas,
Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

A síndrome de Lemierre (SL) é caracterizada por uma tromboflebite da veia jugular interna secundária a uma infecção por anaeróbios na região da cabeça ou pescoço, complicada por sepsis e embolização de órgãos à distância. Embora uma entidade rara na era pós-antibiótica, pode condicionar importante morbidade e mortalidade, caso não seja estabelecido um diagnóstico precoce e instituída antibioterapia direcionada.

Descrevemos o caso de uma jovem internada por suspeita de artrite séptica da tibiotársica, cujo estudo etiológico revelou tratar-se de um caso de SL provocado por um *Fusobacterium necrophorum*. Discute-se o diagnóstico diferencial do SL com doenças reumáticas e outras não reumáticas e a possível associação com a síndrome de anticorpos antifosfolípidos.

Palavras-Chave: Síndrome Lemierre; Trombocitopenia; Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos.

ABSTRACT

Lemierre's Syndrome (LS) is characterized by a thrombophlebitis of the jugular vein due to an infection of the head or neck, complicated by sepsis and metastatic infections. Although rare in the post-antibiotic era, it can cause significant morbidity and mortality if early diagnosis and adequate treatment is not established.

We describe the case of a young woman admitted because of a suspicion of septic arthritis, that revealed to be a case of LS caused by a *Fusobacterium necrophorum*.

We discuss the differential diagnosis of SL and rheumatic and none rheumatic diseases, as well as the possible association with antiphospholipid syndrome.

Keywords: Lemierre's Syndrome; Thrombocytopenia; Antiphospholipid Syndrome.

SÍNDROME DE LEMIERRE UMA ENTIDADE A REDESCOBRIR NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS DOENÇAS REUMÁTICAS

E. Sousa*, A. Marques**, M. Costa***, C. M. Rosa**, C. Catita**,
J. C. Romeu**, J. A. Pereira da Silva****, M. Viana de Queiroz*****

Introdução

A Síndrome de Lemierre (SL) foi descrita pela primeira vez em 1900 por Courmont, mas a sua divulgação deve-se a André Lemierre, que em 1936 publicou uma revisão de 20 casos de sepsis pós-faringite com focalizações infecciosas secundárias¹. Durante a era pré-antibiótica era uma situação comum e associada a elevada mortalidade (90%), mas a utilização regular de antibióticos no tratamento das amigdalites bacterianas, tornou-a uma entidade rara, passando a ser designada como «a doença esquecida»^{1,2}.

A SL caracteriza-se por uma tromboflebite da veia jugular interna, secundária a uma infecção por anaeróbios na região da cabeça ou pescoço, complicada por sepsis e embolização séptica de órgãos à distância. Afecta habitualmente adolescentes ou adultos jovens saudáveis, após uma amigdalofaringite (87,1% dos casos) ou menos frequentemente após uma infecção odontogénica, mastoidite, otite ou sinusite². O *Fusobacterium necrophorum*, um bacilo gram-negativo, anaeróbio, comensal da flora oral, gastrointestinal e genital feminina, é o agente mais frequentemente implicado (81% dos casos), embora outras espécies de *Fusobacterium* ou mesmo outros gram-negativos possam estar envolvidos². A partir do local da infecção inicial

as espécies de *Fusobacterium* invadem os tecidos periamigdalinos e o espaço paratraqueal, que contém a veia jugular interna, originando tromboflebite. Embora esta seja a localização mais comum, outras veias como as do plexo venoso faríngeo, as veias periamigdalinas, o seio cavernoso e o seio lateral podem ser atingidas³. A disseminação hematogénica resulta em sepsis e abscessos múltiplos, predominantemente pleuropulmonares (95%), mas também articulares (15%), hepáticos, esplénicos, ósseos e meníngeos^{2,4}.

Apresentamos o caso de uma jovem de 19 anos internada por suspeita de artrite séptica da tibiotársica direita, cujo estudo etiológico revelou tratar-se de um caso de tromboflebite da veia jugular interna bilateral, com embolização séptica pulmonar e articular. Apesar da gravidade do quadro inicial e das dificuldades diagnósticas encontradas, a instituição precoce de anticoagulação e de antibioterapia com eficácia para anaeróbios foi determinante no prognóstico desta doente. Discute-se ainda a possível associação entre a Síndrome de Lemierre e a Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos.

Caso Clínico

E.C.V.B., 19 anos, sexo feminino, raça negra, foi admitida no Serviço de Reumatologia por monoartrite da tibiotársica direita associada a febre alta, cansaço fácil e tosse produtiva mucopurulenta, com 6 dias de evolução.

Cerca de 1 mês antes apresentara queixas compatíveis com amigdalofaringite e por essa razão fora medicada com eritromicina, com melhoria apenas parcial. Da sua história pregressa salientava-se episódio de trombocitopenia aos 4 anos de idade, interpretada como púrpura trombocitopénica idiopática, e hepatite B crónica não activa, atribuída a uma transfusão de plaquetas efectuada na mesma altura.

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

** Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

*** Assistente Hospitalar de Reumatologia do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

**** Chefe de Serviço do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa

***** Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Quadro 1. Parâmetros hematológicos e bioquímicos no momento da admissão

Hemoglobina	(g/dl)	10,3
Leucócitos	(cél/mm ³)	26.900
Neutrófilos	(%)	89,7
Eosinófilos	(%)	0,3
Basófilos	(%)	0,2
Linfócitos	(%)	6,3
Monócitos	(%)	3,5
Plaquetas	(cél/mm ³)	20.000
Fibrinogénio	(mg/dl)	514
D-Dímeros	(ug/ml)	3,54
Tempo Protrombina	(seg)	15,3 (12)
Tempo de tromboplastina parcial activada	(seg)	25 (28)
Proteína C reactiva	(mg/dl)	20,7
Velocidade de sedimentação	(mm/l ^a h)	54
Ureia	(mg/dl)	113
Creatinina	(mg/dl)	1,2
Ácido úrico	(mg/dl)	9,8
LDH	(UI/L)	322
Aspartato aminotransferase (AST)	(UI/L)	28
Alanino aminotransferase (ALT)	(UI/L)	17
Fosfatase Alcalina	(UI/L)	174
Bilirrubina	(mg/dl)	5,0

Na observação inicial apresentava-se polipneica (40cpm), taquicárdica (129bpm), hipotensa (75/41mmHg) e hipoxémica (SO₂ 91%, a respirar ar ambiente). Estava consciente, apirética, sem evidência de discrasia hemorrágica, alterações cutâneas ou sinais meníngeos. Não pareciam existir exsudados faríngeos, mas a visualização era difícil por limitação da abertura completa da boca. Na observação do pescoço não se detectavam sinais inflamatórios locais ou adenopatias. Para além da taquicardia, a auscultação cardíaca era normal e na auscultação pulmonar detectava-se murmúrio vesicular diminuído e ferveores crepitantes no 1/3 inferior do hemitórax direito. No exame articular destacava-se a presença de calor e tumefacção na articulação tibiotársica direita.

A avaliação analítica revelou bicitopenia (anemia e trombocitopenia), elevação dos parâmetros inflamatórios e prolongamento do tempo de protrombina, com tempo de tromboplastina parcial activada (APTT) normal. Registaram-se também alterações da função renal (retenção azotada, hiperruricemia e sedimento urinário com eritrocitúria



Figura 1. Radiografia do Tórax PA à admissão.

e proteinúria) e hepática (hiperbilirrubinemia e elevação da fosfatase alcalina, sem elevação das transaminases (AST e ALT) ou da γ glutamil transpeptidase (GGT)) (Quadro1). O esfregaço de sangue periférico confirmou a trombocitopenia, bem como a presença de raros esquizócitos. A gasimetria arterial mostrou hipoxémia (PO₂ 58,9mmHg) com normocápnia, sem alterações do pH e lactatos de 14 mg/dl.

A radiografia do tórax efectuada no momento da admissão era normal, mas 48 horas depois era evidente a existência de imagem sugestiva de condensação da base direita (Figuras 1 e 2).

As radiografias das articulações tibiotársicas não apresentavam alterações osteoarticulares, salien-



Figura 2. Radiografia do Tórax PA 48 horas depois da admissão, mostrando condensação da base direita.

tando-se apenas tumefacção das partes moles à direita. A ecografia articular confirmou hidrartrose moderada da tibiotársica direita, tendo sido no entanto protelada a realização de artrocentese pela gravidade da trombocitopenia.

O ecocardiograma revelou derrame pericárdico anterior, sem compromisso hemodinâmico e pequeno derrame pleural direito.

A evidência de critérios de síndrome de resposta inflamatória sistémica, em doente com suspeita de pneumonia da comunidade, era fortemente sugestiva de que as manifestações clínicas apresentadas correspondessem a um quadro de sepsis grave, com disfunção multi-orgânica e focalização ao nível da articulação tibiotársica. Foram colhidos produtos para culturas microbiológicas, em meios aeróbico e anaeróbico, e iniciada antibioterapia empírica de largo espectro com ceftriaxone, flucloxacilina e gentamicina, bem como outras medidas gerais de suporte.

Durante os primeiros 6 dias de internamento verificou-se estabilização clínica com melhoria da disfunção orgânica (normalização da função renal e hepática) e redução dos parâmetros inflamatórios. Mantinha, contudo, anemia de agravamento progressivo, com necessidade de suporte transfusional e trombocitopenia. Nesta altura a associação de artrite, serosite, insuficiência renal e alterações hematológicas levou-nos a colocar a hipótese diagnóstica de lúpus eritematoso sistémico (LES). Foram efectuados três pulsos de 500mg de metilprednisolona em dias sucessivos, verifi-

cando-se rápida normalização do valor das plaquetas e melhoria apenas ligeira da anemia. As serologias bacterianas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*; e virais: citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), parvovírus e vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2, foram negativas. O resultado das serologias para hepatites era concordante com os antecedentes pessoais de hepatite B crónica com Ag HBe negativo. Dos exames solicitados para estudo da anemia destacavam-se os testes de Coombs directo e indirecto negativos e a haptoglobina elevada. Para estudo da trombocitopenia foram pesquisados anticorpos antiplaquetários (positivos), o anticoagulante lúpico (positivo) e o anticardiolipina (IgG positivo 35U e IgM negativo). A fracção C3 do complemento e o CH50 eram baixos, embora a fracção C4 fosse normal. O estudo imunológico para doenças difusas do tecido conjuntivo foi negativo.

Para melhor avaliação do compromisso pulmonar foi realizada tomografia axial computadorizada (TAC) torácica que revelou condensação do lobo médio com pequeno derrame pleural em cavidade livre e pequenos focos abcedados ao nível do lobo médio (23x17mm), lobo inferior direito (15x10mm) e dois pequenos nódulos escavados no lobo inferior à esquerda (Figuras 3 e 4). A TAC abdominal era normal.

Praticamente em simultâneo, obtivemos o isolamento na hemocultura em anaerobiose de um *Fusobacterium necroforum*, sendo todos os restantes exames culturais negativos, incluindo o do líqui-



Figura 3. Tomografia Axial Computorizada pulmonar mostrando condensação da base direita, abscessos ao nível do lobo médio e inferior e pequena lâmina de derrame pericárdico e pleural.

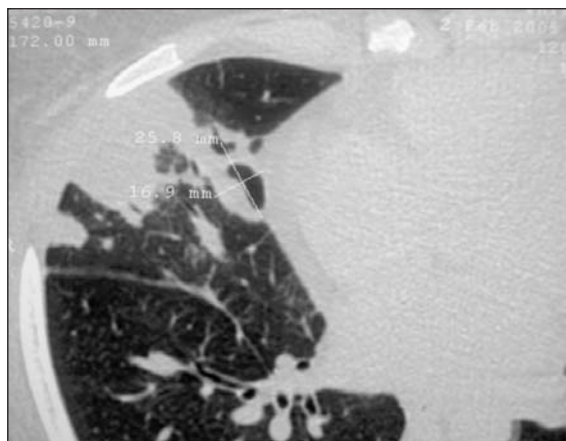


Figura 4. Tomografia Axial Computorizada pulmonar (cortes de alta resolução) evidenciando pormenor de abscesso no lobo médio com conteúdo gasoso no interior.



Figura 5 e 6. Imagens obtidas por Tomografia Axial Computorizada do pescoço mostrando trombose bilateral da veia jugular interna.

do articular. A artrocentese foi efectuada ao 7º dia de internamento, já após uma semana de antibioterapia e apresentava uma celularidade de 1.600 leucócitos/mm³, com glicose normal.

Os achados encontrados eram compatíveis com a SL, caso se confirmasse a existência de trombose da jugular associada. Por esta razão foi solicitada TAC do pescoço que revelou oclusão parcial de ambas as veias jugulares por trombos intraluminais confirmada por *ecodoppler* venoso, bem como processo de sinusite aguda bilateral (Figuras 5, 6, 7 e 8).

Confirmado o diagnóstico de SL, foi iniciada antibioterapia com penicilina G endovenosa (24 milhões de unidades/dia), que a doente cumpriu du-



Figura 7. Ecografia cervical mostrando trombo aderente na veia jugular interna direita.

rante 4 semanas e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular. A TAC torácica de controlo mostrou ainda áreas de densificação de tipo nodular mas já sem evidência de cavitações, traduzindo boa resposta à antibioterapia. A doente teve alta ao 51º dia de internamento sob anticoagulação oral e após realização de novo *ecodoppler* venoso que mostrou recanalização completa das veias jugulares internas.

Durante o *follow-up* em ambulatório às 6 semanas e aos 6 meses, foi repetida a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos que se revelou negativa, motivo pelo qual foi interrompida a anticoagulação oral ao fim deste período.

Discussão

Os doentes com SL desenvolvem sintomas sistémicos cerca de uma semana após o início da infecção da orofaringe². No caso descrito, a existência de sintomatologia compatível com uma amigdalofarínge antes da admissão, sugere poder ter sido este o foco de infecção inicial, embora o facto de ter efectuado antibioterapia potencialmente direccionada e a dissociação temporal entre as queixas iniciais e o quadro de sepsis (cerca de 3 semanas) não corrobore esta hipótese. A evidência radiológica de sinusite aguda bilateral aponta para um outro foco infeccioso possível.

Durante a fase de invasão do espaço paratraqueal, cerca de 50% dos doentes queixa-se de dor ou edema do pescoço, para além de se poder observar trismus². Embora nenhuma destas situações tenham sido verificadas, a doente apresentava limi-

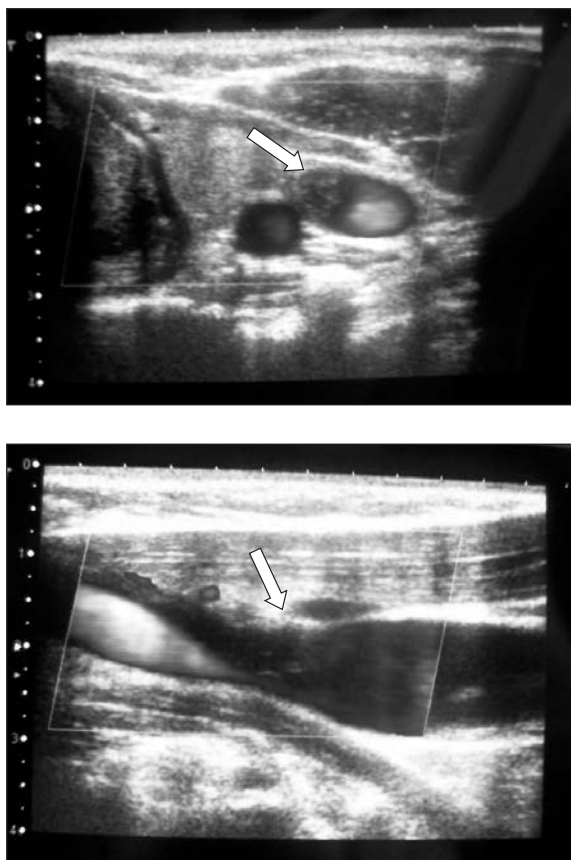


Figura 8 e 8a. Ecografia cervical/doppler venoso mostrando trombo aderente na veia jugular interna esquerda.

tação da mobilidade da mandíbula sugerindo infecção profunda da faringe.

O pulmão continua a ser o local preferencial de embolização, mas o desenvolvimento de pneumonia cavitada e artrite séptica é actualmente raro, contrariamente ao sucedido na era pré-antibiótica². No presente caso, os sinais de sepsis e de embolização sistémica, nomeadamente pulmonar e articular, foram dominantes na apresentação do quadro, numa altura em que ainda desconhecíamos o agente envolvido.

As alterações analíticas detectadas (anemia ligeira normocrómica normocítica com raros esquizocitos, elevação dos parâmetros inflamatórios, insuficiência renal com proteinúria e eritrocitúria, hiperbilirrubinémia e elevação da fosfatase alcalina) poderiam ser todas explicadas no contexto de sepsis, com disfunção multiorgânica. No entanto, alterações laboratoriais semelhantes estão também descritas nos doentes com SL e disseminação infecciosa à distância^{2,5}.

Durante a fase inicial de avaliação do quadro clínico, várias hipóteses diagnósticas foram ponderadas, nomeadamente as de natureza infecciosa, as relacionadas com perturbações da coagulação e as de causa imunológica, de forma a justificar as alterações detectadas.

Algumas infecções virais, como por exemplo pelo CMV, EBV, VHB e VHC, podem causar amigdalofaringite, artrite e trombocitopenia; mas cursam frequentemente com linfocitose periférica, linfócitos atípicos e aumento das transaminases, que não foram detectados neste caso⁶. O parvovírus B19 causa poliartralgias, artrite periférica e anemia aplásica, mas a infecção na idade adulta é rara. A infecção pelo VIH poderia apresentar-se com artrite, pneumonia, trombocitopenia e nefropatia, mas a negatividade da serologia por ELISA não favoreceu esta hipótese⁷. Qualquer um destes agentes virais dificilmente explicariam uma elevação tão marcada dos parâmetros inflamatórios e a gravidade do quadro clínico.

Por outro lado, qualquer bactéria capaz de causar uma pneumonia poderia, por disseminação hematogénica, condicionar artrite séptica e por essa razão os exames culturais eram cruciais.

A púrpura trombocitopénica trombótica apresenta-se frequentemente de forma fulminante, caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, activação do sistema de coagulação, febre, insuficiência renal e alterações neurológicas. Apesar do quadro poder ser compatível, a doente nunca teve sinais neurológicos nem havia evidência de uma causa desencadeante clara, nomeadamente fármacos como a ticlopidina e citotóxicos, neoplasia metastizada ou infecção pelo VIH⁸.

A história prévia de trombocitopenia em criança, associada à presença de artrite, serosite, insuficiência renal e alterações hematológicas são factores sugestivos do diagnóstico de LES⁹. O diagnóstico diferencial de LES e sepsis é por vezes difícil, dado que as alterações clínicas e laboratoriais encontradas podem ser semelhantes. Neste caso específico, a fraca resposta à antibioterapia de largo espectro instituída inicialmente, levou-nos à realização de três mini-pulsos de metilprednisolona, cientes de que, na eventualidade de ser uma sepsis com disfunção multiorgânica, esta atitude terapêutica poderia também ser benéfica¹⁰. Na verdade, verificou-se não só melhoria clínica, mas também uma rápida normalização dos valores das plaquetas, apontando para uma possível etiologia

imunológica. Na revisão da literatura realizada encontramos descrito um caso de LES que se apresentou como sepsis e artrite séptica, por infecção pneumocócica¹¹. De igual forma, algumas evidências apontam para que, em casos de sepsis, o DNA bacteriano possa desencadear muitas das alterações autoimunes detectadas em doentes com LES, nomeadamente os autoanticorpos, condicionando dificuldades diagnósticas¹².

A trombocitopenia, pela sua gravidade, destacava-se das restantes alterações laboratoriais. A hipótese de se tratar de um processo de destruição periférica parecia mais provável do que o sequestro esplénico ou a insuficiência medular, dado que as restantes linhagens estavam praticamente mantidas.

A trombocitopenia associada ao prolongamento do tempo de protrombina e elevação dos D-dímeros poderia ser um indício de coagulação vascular disseminada⁸. O fibrinogénio, contudo, encontrava-se elevado e nunca houve sinais de discrasia hemorrágica, parecendo pouco provável que fosse esta a única causa da diminuição das plaquetas.

A presença de trombocitopenia, trombose venosa, anticoagulante lúpico e anticardiolipina positivos, poderiam sugerir o diagnóstico de síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAAF)¹³. O desenvolvimento de anticorpos antifosfolípidos tem sido descrito em associação a infecções desde há mais de duas décadas¹⁴. Embora se desconheça o mecanismo exacto, sabe-se que vários agentes infecciosos podem desencadear a produção destes anticorpos e induzir manifestações clínicas semelhantes às do SAAF. Casos associados a infecções pelo VIH, VHC, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *penetrans*, *Streptococcus*, *Coxiella burnetii*, têm sido descritos¹⁰. O anticoagulante lúpico, especificamente, é frequentemente detectado em doentes com sepsis, desaparecendo espontaneamente, após resolução do quadro¹⁵.

A síndrome catastrófica de anticorpos antifosfolípidos, caracterizada por oclusões vasculares múltiplas, pode conduzir à falência multiorgânica em poucas horas, incluindo insuficiência respiratória, insuficiência renal e hepatite isquémica, que poderiam justificar as alterações encontradas nesta doente. No entanto, não estavam presentes outras manifestações comuns, como a hipertensão arterial, ulcerações isquémicas e alterações do sistema nervoso central^{13,16}. Encontramos referidos na literatura alguns casos de síndrome catastrófica de anticorpos antifosfolípidos em associação a

infecções, nomeadamente febre tifóide e sepsis a *Klebsiella pneumoniae*^{17,18}.

A trombocitopenia apresentada pelos doentes com SL, tem sido relacionada com um processo de coagulopatia de consumo¹⁹, embora existam casos descritos em que esta associação não foi confirmada e os mecanismos exactos do défice de plaquetas continuam ainda por esclarecer. Alguns autores defendem que esta alteração poderá estar relacionada com factores produzidos pelas espécies *Fusobacterium*, responsáveis por desencadear a agregação plaquetária²⁰. O caso que descrevemos sugere que o processo de trombose venosa classicamente referido no SL poderia ser uma manifestação de um SAAF desencadeado pelo *Fusobacterium necroforum*, tal como se tem verificado com outros agentes bacterianos. Na revisão da literatura efectuada não encontramos qualquer outra referência a esta associação.

Relativamente ao tratamento, a laqueação da veia jugular era uma das principais medidas preconizadas para controlo da doença, na era pré-antibiótica²¹. Actualmente o tratamento adequado dos doentes com SL consiste na administração de antibióticos endovenosos eficazes contra o *Fusobacterium necroforum*, como a penicilina, clindamicina, metronidazol e cloranfenicol, sendo que a susceptibilidade às cefalosporinas, eritromicina e tetraciclina parece ser variável²². Pelo facto de terem sido detectados casos de espécies produtoras de β -lactamases alguns autores recomendam o uso de antibióticos resistentes a β -lactamases como a piperacilina-tazobactam e a amoxicilina-ácido clavulânico ou similares²². A antibioterapia empírica instituída inicialmente com ceftriaxone, com eficácia parcial, poderá ter sido responsável pela resposta favorável observada durante os primeiros dias de evolução clínica, enquanto o aminoglicosídeo e a penicilina anti-estafilocócica administrados não terão tido qualquer influência no curso da doença, dado que a sua acção contra os anaeróbios é diminuta. Adicionalmente, é por vezes necessário proceder a drenagem cirúrgica de abscessos ou desbridamento de tecido necrótico.

A utilização de anticoagulação sistémica nestes doentes é controversa. Alguns autores realçam as vantagens de uma maior rapidez na resolução da tromboflebite e bacteriémia, limitando o desenvolvimento de novos focos metastáticos²³. Outros, pelo contrário, defendem-na apenas em caso de propagação retrógrada do trombo, pelo risco de favorecer a disseminação embólica²⁴. No nosso

caso a decisão de iniciar anticoagulação com heparina de baixo peso molecular e posteriormente com varfarina, revelou claros benefícios no controlo da doença. Faltam, contudo, estudos controlados que permitam clarificar o papel da anticoagulação nestes doentes.

Embora com menor frequência do que na era pré-antibiótica, continuam a surgir novos casos de SL potencialmente fatais e o seu número tem aumentado nas últimas duas décadas^{2,5,19,21,22,24}, em relação provável com o uso cada vez mais criterioso de antibióticos no tratamento das amigdalofaringites e outras infeções respiratórias altas. Apesar de retrospectivamente as características clínicas do SL serem relativamente específicas, ao ponto de Lemierre referir «tão característico que não diagnosticá-lo é quase impossível»¹, o seu diagnóstico exige por parte dos clínicos um elevado índice de suspeição. O relativo desconhecimento em que esta doença caiu, e o aparecimento recente de novos casos, sugere que esta situação clínica possa estar a ser subdiagnosticada. Apenas um diagnóstico precoce e o tratamento antibiótico adequado com boa cobertura anaeróbica poderá melhorar o prognóstico destes doentes, reduzindo a mortalidade e morbilidade associadas.

Referências

1. Lemierre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet* 1936; 1: 701-703
2. Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J, Tamariz LJ. The evolution of Lemierre Syndrome: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 458-65
3. Stokroos RJ, Manni JJ, Kruijck JR, Soudijn ER. Lemierre syndrome and acute mastoiditis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125: 589-91
4. Moreno S, Garcia AJ, Pinilla B, et al. Lemierre's disease: Postanginal bacteriemia and pulmonary involvement caused by *Fusobacterium necrophorum*. *Rev Infect Dis.* 1989; 11: 319-24
5. Bliss SJ, Flanders SA, Saint S. A pain in the Neck. *New Eng Journ Med.* 2004; 350: 1037-42
6. Bisno AL. Acute Pharyngitis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 205-11
7. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al. Principles and Practice of Infectious Diseases 5th edition, Churchill Livingstone. London. 2000: 1404-11
8. Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition, Mc Graw-Hill. U.S.A. 2002: 746-57
9. Santos MJ, Silva JP. Lúpus Eritematoso Sistémico-Epidemiologia, etiopatogenia e clínica. *Reumatologia Clínica e Terapêutica das Doenças Reumáticas.* Lidel. Lisboa. 2002: 53-8
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine.* 2004; 30:536-55
11. Webster J, Williams BD, Smith AP, Hall M, Jessop JD. Systemic lupus erythematosus presenting as pneumococcal septicaemia and septic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49(3): 181-3
12. Tomita H, Yamada M, Sekigawa I et al. Systemic lupus erythematosus-like autoimmune abnormalities induced by bacterial infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21 (4): 497-9
13. Santos LM. Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos. *Reumatologia Clínica e Terapêutica das Doenças Reumáticas.* Lidel. Lisboa. 2002: 163-70
14. Cervera R, Ashersom RA, Acevedo ML et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1312-7.
15. Wenzel C, Stoiser B, Gottfried J. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Critical Care Medicine.* 2002; 30 (4): 763-70
16. Ihle BU, Oziemski P. Multi-organ failure secondary to catastrophic antiphospholipid syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 2002; 30 (1): 82-5
17. Uthman I, Taher A, Khalil I, Bizri AR, Gharavi AE. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with typhoid fever: comment on the article by Hayem et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 850
18. Yoo JH, Min JK, Kwon SS, Jeong CH, Shin WS. Symmetrical peripheral gangrene complicating *Klebsiella pneumoniae* sepsis associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 459-60
19. Ellis GR, Gozzard DI, Looker DN, Green GJ. Postanginal septicaemia (Lemierre's disease) complicated by haemophagocytosis. *J Infect.* 1998; 36:340-1
20. Forrester LJ, Campbell BJ, Berg JN, Barret JT. Aggregation of platelets by *Fusobacterium necrophorum*. *J Clin Microbiol.* 1985; 22: 245-9
21. Golpe R, Marin B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). *Postgrad Med J.* 1999; 75: 141-4
22. Ramirez S, Hild TG, Rudolph CN. Increased Diagnosis of Lemierre Syndrome and other *Fusobacterium necrophorum* Infections at a Children's Hospital. *Pediatrics.* 2003; 112: 380-90
23. Lustig LR, Cusick BC, Cheung SW, Lee KC. Lemierre syndrome: two cases of postanginal sepsis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 112: 767-72
24. Hagelskjaer KH, Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 524-32

Endereço para correspondência

Dra. Elsa Vieira de Sousa
Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa
E-mail: ecvsousa@iol.pt

■ **Reunião de Outono da SPR**

Local e Data: Óbidos. 7-9 de Outubro de 2005.

■ **69th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology**

Local e Data: EUA, San Diego, 13-17 de Novembro de 2005.

Pre-Conference Courses: 12 e 13 de Novembro de 2005.

■ **OARSI 10th World Congress on Osteoarthritis**

Local e Data: EUA, Boston. 8-11 de Dezembro.

■ **Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Local e Data: Viena, Austria. 15-18 de Março de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 1 de Dezembro de 2005.

■ **XIII Congresso Português de Reumatologia**

Local e Data: Ponta Delgada. 27-29 de Abril de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 31 de Janeiro de 2006.

■ **33rd European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: República Checa, Praga. 10-14 de Maio de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 9 de Dezembro de 2005

■ **IOF World Congress of Osteoporosis**

Local e Data: Canadá, Toronto. 2-6 de Junho de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 6 de Dezembro de 2005.

■ **11th EULAR Sonography Course**

Local e Data: Holanda, Oranjewoud, 19-21 de Junho de 2006.

■ **2006 EULAR Congress.**

Local e Data: Holanda, Amesterdão, 21-24 de Junho de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 31 de Janeiro de 2006.

■ **12th APLAR Congress 2006**

Local e Data: Malásia, Kuala Lumpur. 1-5 de Agosto de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 15 de Fevereiro de 2006.

■ **ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting**

Local e Data: EUA, Washington, D.C. 10-15 de Novembro de 2006.

Limite de Envio de Resumos: 5 de Maio de 2006.

OS TOFOS GOTOSOS
TAMBÉM INFECTAM

Ricardo Figueira,
Filipa Ramos,
Elsa Sousa,
Manuela Costa,
J.A.Pereira da Silva,
Mário Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas,
Hospital de Santa Maria, Lisboa.

OS TOFOS GOTOSOS TAMBÉM INFECTAM

Ricardo Figueira*, Filipa Ramos*, Elsa Sousa*, Manuela Costa**, J.A.Pereira da Silva***, Mário Viana de Queiroz****

Doente do sexo masculino, 69 anos, raça caucasiana, natural e residente em Angola, com antecedentes de etilismo crónico, hipertensão arterial, hiperuricémia e gota úrica desde os 29 anos de idade. Refere vários episódios de artrite dos punhos, joelhos, tibiotársicas e primeiras articulações metatarso-falângicas de ambos os pés, com resolução espontânea ao fim de alguns dias ou com terapêutica com AINE e colchicina, sem dieta ou terapêutica farmacológica para controlo da hiperuricémia. Apresenta, desde há cerca de 10 anos, tofos gotosos volumosos a nível de ambos os cotovelos, punhos, dorso das mãos, joelhos e pés.

Foi internado por um quadro clínico com cerca de uma semana de evolução caracterizado por sinais inflamatórios e drenagem de pús a nível de um tofo gotoso localizado no joelho direito. Analiticamente salientamos elevação de parâmetros inflamatórios, hiperuricémia 10,7 mg/dL, uréia 49 mg/dL e creatinina 1.4 mg/dL. No material de drenagem do tofo isolou-se *Streptococcus* do Grupo B de Lancefield. Iniciou terapêutica com Penicilina G sódica/potássica EV, na dose de 1500000 UI de 2/2 hrs, com melhoria clínica e analítica.

Endereço para correspondência

Ricardo Figueira
Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa
E-mail: rofigueira@netcabo.pt



Figura 1. Múltiplos tofos gotosos nos membros superiores.



Figura 2. Tofo gotoso do joelho direito com sinais inflamatórios e drenagem purulenta.

* Interno do Internato Complementar de Reumatologia

** Assistente Hospitalar de Reumatologia

*** Chefe de Serviço de Reumatologia

**** Director do Serviço de Reumatologia HSM

A Acta Reumatológica Portuguesa publica artigos originais sobre todos os temas da Reumatologia ou com ela relacionados. São também publicados artigos de revisão, casos clínicos, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (notícias de reuniões de sociedades científicas, por ex.).

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2004 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada a avaliação pelos consultores editoriais. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores;
- recusados.

Em todos os casos os pareceres dos consultores serão integralmente comunicados aos autores.

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas. Deverá ainda enviar uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores.

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para jefonseca@netcabo.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biênio 2005-2006):

para a morada permanente:

R. D. Estefânia, 177 - 1º D. - 1000-154 Lisboa

ou para:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores, conforme minuta publicada em anexo.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail ou CD), a dois espaços, com tipo 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word for Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, poderão ser enviados os originais em papel ou *slide*.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

Título; nome dos autores; categoria profissional; serviços ou organismos onde os autores exerçam a sua actividade e onde o trabalho foi executado; subsídios ou bolsas que contribuíram para a realização do trabalho; morada e contactos do autor responsável pela correspondência e contactos com os editores; título breve para rodapé.

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e o dos casos clínicos as 150 palavras.

- Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente a seguir ao resumo.

Página 3 e seguintes

O texto dos artigos originais deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos, Bibliografia.

Em se tratando de casos clínicos, os subtítulos serão: Introdução, Caso clínico, Discussão, Bibliografia.

A partir da segunda página, inclusive todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página título.

O manuscrito não deve ultrapassar as 20 páginas para os artigos originais e revisões e as 6 páginas para os casos clínicos.

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 3 primeiros seguidos de et al.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências:

– *Revista*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da revista Ano; Volume: Páginas.

Ex.: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:195-197.

– *Capítulo de livro*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es) médico(s). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: primeira a última página do capítulo.

Ex.: Stewart AE. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

– *Livro*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: página(s).

Ex.: Lorig K. Patient Education. A practical approach. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992: 51.

As referências a trabalhos ainda não publicados, comunicações em reuniões, não publicadas em livros de resumos, ou comunicações pessoais devem ser citadas no texto e não como referências formais.

A exactidão e o rigor das referências são da responsabilidade do autor.

Quadros: Os quadros a inserir devem ser assinalados no texto em numeração romana. Cada quadro deverá ser apresentado em folha separada, dactilografado a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior do quadro deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nos quadros devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1º autor, o título breve

do artigo e a indicação da parte superior da figura.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

As provas tipográficas serão, sempre que possível, enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista.

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

Artigos de revisão: Estes artigos serão habitualmente encomendados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em apresentar um artigo de revisão podem contactar com o Editor para discussão dos tópicos a apresentar.

Cartas ao Editor: As cartas ao editor devem constituir um comentário crítico a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, uma figura ou quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Separatas: Caso desejem separatas (até ao nº de 10) o 1º autor pode solicitá-las. Um maior número ficará a expensas do autor, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:
Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado:

é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseadas na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: _____
Nome (maiúsculas): _____
Assinatura: _____

Acta Reumatológica Portuguesa publishes original articles, reviews and case reports on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2004 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The articles can be written in Portuguese or in English.

Written opinions are of the exclusive responsibility of the author. Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the questions raised. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour.

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions may be sent for modification before review by the editorial board.

All manuscripts must be sent by e-mail to jefonseca@netcabo.pt. In addition they can also be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

R. D. Estefânia, 177 -1º D – 1000-154 Lisboa - Portugal

or to:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Manuscripts must be accompanied by a submittal letter, signed by all authors, stating the name of the article, that it is an original work, that the authors held the copyright of the manuscript, that it does not represent any conflict of interest, and that they transfer the copyright to the journal (see form below).

Text should be sent in digital support (e-mail or CD), typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file. Alternatively, they can be sent as printed proof or slide.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

Title; authors's names and degrees; institutions represented; source of grants support; address and telephone number of the author responsible for communications with the editor and reprints; sort title for footnote.

Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

Abstract in portuguese and in english structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports.

- c) Keywords

A maximum of 5 keywords should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Conclusions, Acknowledgements, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

From the second page on, all pages should have a short title on footnote.

Manuscripts should not exceed 20 pages for original articles and reviews and 6 pages for case reports.

References: References should be cited by the numerical system and listed, in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of Index Medicus.

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add "et al".

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis).

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal

name Year; Volume or number: Page(s).

Ex: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic: *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 195-197.

– *Chapter in Book*

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

Ex: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MD, ed *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1991: 177-178.

– *Book*

Name(s) and initials of author(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: page(s).

Ex: Lorig K. *Patient Education. A practical approach*. St Louis: Mosby-Year Book, 1992: 51.

Tables: Tables should be cited in the text with Roman numerals. Each table should be double typed on a separate sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed on a separate sheet, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF; in alternative three copies of each figure should be sent. Figures should be professionally drawn and photographed. Photographs should be 10x15 cm and on the back should be labelled with the number, article title, first author name, and have top indicated.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to authors that will have 15 days to modify them according to suggestions. Contributors will receive page proofs and are asked to proofread them for printers' errors.

Editorials: Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor.

Letters: Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. It cannot exceed 600 words, a maximum of 10 references and a table or figure.

Offprints: Authors will be sent, by their request, 10 copies of the Journal issue. Offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____